UNIVERSITE CLAUDE BERNARD

LYON

Année 1971 — N° 738

TITRE DE LA THESE

ETUDE DE L'INTOXICATION PAR L'ELLEBORE BLANC

A PROPOS DE 11 OBSERVATIONS

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 23 décembre 1971

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

NOM - PRENOM RAWAS née BJORKO

Ase Margarita

née le 17-7-1945

à ARENDAL (Norvège)

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546306_0037

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD

LYON

Année 1971 — N° 738

TITRE DE LA THESE

ETUDE DE L'INTOXICATION PAR L'ELLEBORE BLANC

A PROPOS DE 11 OBSERVATIONS

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 23 décembre 1971

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

NOM - PRENOM RAWAS née BJORKO

Ase Margarita

née le 17-7-1945

à ARENDAL (Norvège)

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD

- Président de l'Université : J. BOIDIN
- Premier Vice-Président : R. TOURAINE

Secrétaire Général : M. IZAUTE

Unités d'Enseignement et de Recherche de l'Université Médecine -

Grange-Blanche - Directeur : Professeur GERMAIN D.

Alexis-Carrel - Directeur : Professeur GIROD C.

Sud-Ouest - Directeur : Professeur TOLOT F.

LYON-NORD - Directeur : Professeur BERTOYE A.

Biologie Humaine - Directeur : Docteur CZYBA R. (Maître de Conférences agrégé).

Techniques de Réadaptation - Directeur : Professeur MOUNIER-KUHN P.

Sciences Pharmaceutiques - Directeur : M. CARRAZ M.(Maître de Conférences agrégé).

Sciences odontologiques - Directeur : Docteur VINCENT R.

Institut Régional d'Education Physique et Sportive - Directeur : Professeur GUILLET R.

Mathématiques - Directeur : Doyen BRACONNIER

Physique - Directeur : Professeur DUFAY

Chimie et Biochimie - Directeur : Professeur GAUTHERON

Sciences de la Nature - Directeur : Professeur DAVID L.

Biodynamique et Psychopédagogie - Directeur : Professeur CHANEL J.

Institut universitaire de technologie N° 1 - Directeur : Professeur FEUVRAIS L.

Institut universitaire de technologie N° 2 - Directeur : Professeur GALLET, Directeur ENSAM.

Observatoire - Directeur : Professeur BIGAY J.H.

Physique nucléaire - Directeur : Professeur SARRAZIN A.

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD

- Président de l'Université : J. BOIDIN
- Premier Vice-Président : R. TOURAINE

Secrétaire Général : M. ISAUTE

Unités d'Enseignement et de Recherche de l'Université Médecine -

Grange-Blanche - Directeur : Professeur GERMAIN D.
Alexis-Carrel - Directeur : Professeur GIROD C.
Sud-Ouest - Directeur : Professeur TOLOT F.
LYON-NORD - Directeur : Professeur BERTOYE A.

Biologie Humaine - Directeur : Docteur COZAR R. (Maître de Conférences agrégé).

Techniques de Réadaptation - Directeur : Professeur MOUNIER-KUHN P.

Sciences Pharmaceutiques - Directeur : M. CARRAZ M. (Maître de Conférences agrégé).

Sciences odontologiques - Directeur : Docteur VINCENT P.

Institut Régional d'Education Physique et Sportive - Directeur : Professeur GUILLET R.

Mathématiques - Directeur : Doyen BRACONNIER

Physique - Directeur : Professeur DUTAY

Chimie et Biochimie - Directeur : Professeur GAUTHERON

Sciences de la Nature - Directeur : Professeur DAVID L.

Biodynamique et Physiopathologie - Directeur : Professeur CHANEL J.

Institut universitaire de technologie N° 1 - Directeur : Professeur FEUVRAIS L.

Institut universitaire de technologie N° 2 - Directeur : Professeur GALIEZ, Directeur EMBAN.

Observatoire - Directeur : Professeur ZIDAY J.M.

Physique nucléaire - Directeur : Professeur SARRAZIN A.

-:-:-:

RESPONSABLES D'ENSEIGNEMENT

DE L'U.E.R. ALEXIS CARREL

(COLLEGE A)

1er Cycle :

Anatomie - M. le Professeur BOUCHET Alain

Biologie - M. le Professeur GIROD Christian

Chimie-Biochimie - M. le Professeur COLOBERT Louis
M. NOFRE Claude, Maître de Conférences Agrégé

Histologie-Embryologie - M. le Professeur GIROD Christian

Mathématiques et Statistiques - M. SITE Jean, Maître de Conférence Agrégé

Physiologie - M. PELLET Michel, Maître de Conférences Agrégé

Physique-Biophysique - M. le Professeur BERGER Michel

Psychologie médicale - M. GUYOTAT Jean, Maître de Conférences Agrégé

Sciences Sociales et Economie médicale - M. le Professeur ROCHE Louis

2ème Cycle :

Anatomie pathologique - M. le Professeur TOMMASI Michel
M. LOIRE Robert, Maître de Conférences Agrégé

Bactériologie - M. FLEURETTE Jean, Maître de Conférences Agrégé

Cardiologie - M. le Professeur FROMENT Roger
M. le Professeur GONIN André
M. le Professeur MARET Gilbert

Chirurgie digestive - M. le Professeur GOINARD Pierre

Chirurgie générale - M. le Professeur LIARAS Henri
M. DESCOTES Jacques, Maître de Conférences Agrégé

Chirurgie infantile - M. DAUDET Maurice, Maître de Conférences Agrégé

Chirurgie osseuse et Orthopédique - Monsieur le Professeur DE MOURGUES G.
M. COMTET Jacques, Maître de Conférences Agrégé

Dermatologie - M. MOULIN Georges, Maître de Conférences Agrégé

Endocrinologie - M. le Professeur MORNEX René

Gastro-entérologie - M. BEL André, Maître de Conférences Agrégé

Génétique générale - M. HERMIER Michel, Maître de Conférences Agrégé

Gynécologie - M. X

Hémobiologie - M. MOREL Pierre, Maître de Conférences Agrégé

Hygiène - M. SEPETJIAN Maurice Maître de Conférences Agrégé

RESPONSABLES D'ENSEIGNEMENT

DE L'U.E.R. ALEXIS CARREL

(COLLEGE A)

1er Cycle :

Anatomie - M. le Professeur BOUCHET Alain

Biologie - M. le Professeur GIROD Christian

Chimie-Biochimie - M. le Professeur COUCHERT Louis

M. NOYER Claude, Maître de Conférences Agrégé

Histologie-Embryologie - M. le Professeur GIROD Christian

Mathématiques et Statistiques - M. GIET Jean, Maître de Conférences Agrégé

Physiologie - M. PELLET Michel, Maître de Conférences Agrégé

Physique-Biophysique - M. le Professeur BERGER Michel

Psychologie médicale - M. GUYOTAT Jean, Maître de Conférences Agrégé

Sciences Sociales et Economie médicale - M. le Professeur ROUTE Louis

2ème Cycle :

Anatomie pathologique - M. le Professeur TOMMASI Michel

M. LOIRE Robert, Maître de Conférences Agrégé

Bactériologie - M. FLEURETTE Jean, Maître de Conférences Agrégé

Cardiologie - M. le Professeur FROMENT Roger

M. le Professeur GONIN André

M. le Professeur MARET Gilbert

Chirurgie digestive - M. le Professeur GOINARD Pierre

Chirurgie générale - M. le Professeur LIARAS Henri

M. DESCOTES Jacques, Maître de Conférences Agrégé

Chirurgie infantile - M. DAUDET Maurice, Maître de Conférences Agrégé

Chirurgie osseuse et orthopédique - Monsieur le Professeur DE MOUNGUES G.

M. COUTET Jacques, Maître de Conférences Agrégé

Dermatologie - M. MOULIN Georges, Maître de Conférences Agrégé

Endocrinologie - M. le Professeur MORNEX René

Gastro-entérologie - M. BEL André, Maître de Conférences Agrégé

Génétique générale - M. HERMIER Michel, Maître de Conférences Agrégé

Gynécologie - M. X

Hémobiologie - M. MONEL Pierre, Maître de Conférences Agrégé

Hygiène - M. SERFATIAN Maurice Maître de Conférences Agrégé

Maladies infectieuses - M. GIROUD Maurice, Professeur Agrégé du Val-de-Grâ

Maladies du sang - M. Le Professeur REVOL Louis

Médecine expérimentale - M. le Professeur MORNEX René

Médecine légale - M. le Professeur ROCHE Louis

Médecine du travail - M. le Professeur BOURRET Jacques

Néphrologie - M. FRANCOIS Bernard, Maître de Conférences Agrégé

Neuro-chirurgie - M. le Professeur MANSUY Louis

Neurologie - M. le Professeur DEVIC Michel
M. AIMARD Gilbert, Maître de Conférences Agrégé

Obstétrique - M. GARMIER René- Agrégé

Ophtalmologie - M. PAUPERT-RAVAULT Maurice, Maître de Conférences Agrégé

Oto-Rhino-Laryngologie - M. le Professeur MOUNIER-KUHN Pierre

Parasitologie - M. X

Pédiatrie - M. le Professeur FRANCOIS René

Pharmacologie - M. X

Pneumo-Phtisiologie - M. TOURAINE Roger, Maître de Conférences Agrégé

Psychologie - M. GUYOTAT Jean, Maître de Conférences Agrégé

Radiologie - M. BUFFARD Pierre, Maître de Conférences Agrégé
M. CHOLLAT Louis, Maître de Conférences Agrégé

Rhumatologie - M. MEUNIER Pierre, Maître de Conférences Agrégé

Séméiologie chirurgicale - M. le Professeur FRANCILLON Jacques
M. VIGNAL Jacques, Maître de Conférences Agrégé

Séméiologie médicale - M. VIALA Jean-Jacques, Maître de Conférences Agrégé

Stomatologie - M. le Professeur FREIDEL Charles

Urgence-Réanimation - M. DELEUZE Raymond, Maître de Conférences Agrégé
Mme ESTANOVE Suzanne, Maître de Conférences Agrégé

Urologie - M. CIBERT Jacques, Maître de Conférences Agrégé

-:-:-:-:-:-:-:-:-

Maladies infectieuses - M. GIROUD Maurice, Professeur Agrégé du Val-de-Grâce

Maladies du sang - M. le Professeur BEVOL Louis

Médecine expérimentale - M. le Professeur MORNEX René

Médecine légale - M. le Professeur ROCHE Louis

Médecine du travail - M. le Professeur BOURRET Jacques

Néphrologie - M. FRANCOIS Bernard, Maître de Conférences Agrégé

Neuro-chirurgie - M. le Professeur HANSUY Louis

Neurologie - M. le Professeur DEVIC Michel
M. AIMARD Gilbert, Maître de Conférences Agrégé

Obstétrique - M. GARNIER René - Agrégé

Ophtalmologie - M. PAUPERT-RAVAULT Maurice, Maître de Conférences Agrégé

Oto-Rhino-Laryngologie - M. le Professeur MOUNIER-KUHN Pierre

Parasitologie - M. X

Pédiatrie - M. le Professeur FRANCOIS René

Pharmacologie - M. X

Pneumo-Phtisiologie - M. TOURAINE Roger, Maître de Conférences Agrégé

Psychologie - M. GUYOTAT Jean, Maître de Conférences Agrégé

Radiologie - M. BUFFARD Pierre, Maître de Conférences Agrégé
M. CHOLLAT Louis, Maître de Conférences Agrégé

Rhumatologie - M. MEUNIER Pierre, Maître de Conférences Agrégé

Séméiologie chirurgicale - M. le Professeur FRANCILLON Jacques
M. VISNAL Jacques, Maître de Conférences Agrégé

Séméiologie médicale - M. VIALA Jean-Jacques, Maître de Conférences Agrégé

Stomatologie - M. le Professeur FREIDEL Charles

Urgence-Réanimation - M. DELEUSE Raymond, Maître de Conférences Agrégé
Mme ESTANOVE Suzanne, Maître de Conférences Agrégé

Urologie - M. CIBERT Jacques, Maître de Conférences Agrégé

-:-:-:-:-:-:-:-:-

A MON MARI

Pour sa confiance et son amitié, et pour sa collaboration efficace et patiente à ce travail que je lui dédie tendrement.

A KAMAL ET LEILA

Pour la distraction continue qu'ils m'ont apportée,

Source permanente de joie et d'inspiration.

A M E S P A R E N T S

Que je remercie affectueusement pour leur grande compréhension et confiance qu'ils m'ont toujours témoignées.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur L. ROCHE

Il nous a fait connaître les multiples aspects de la médecine d'urgence et de la toxicologie ainsi que les problèmes médico-légaux si souvent rencontrés.

Nous sommes très honorés de l'intérêt qu'il a pris à ce travail.

Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A Monsieur le Professeur Agrégé R. DELEUZE

Il nous a initiés dans le domaine de l'anesthésie et de la réanimation.

Nous tenons à le remercier très sincèrement pour la gentillesse et la confiance qu'il nous a témoignées lors de notre stage passé dans son service.

A Monsieur le Professeur Agrégé P. PALLARD

Nous avons pu apprécier sa grande expérience clinique et sa profonde connaissance humaine.

Nous le remercions très sincèrement d'être parmi nos juges.

A Monsieur le Professeur Agrégé J. MOTIN

Nous sommes très honorés de le compter parmis nos juges.

Nous admirons sa grande compétence et son dynamisme dans le domaine de la réanimation.

A Madame le Docteur V. VINCENT

Elle nous a inspiré le sujet de ce travail, pour lequel elle a été le guide indispensable.

Elle a su nous conseiller tout au long de son élaboration, toujours avec la même gentillesse et indulgence pour lesquelles nous la remercions profondément.

I N T R O D U C T I O N

Ces travaux ont été réalisés dans le cadre du CENTRE ANTI-POISONS de LYON. Ce centre fonctionne actuellement depuis 10 ans, donnant des consultations téléphoniques en permanence par une équipe médicale qui peut faire hospitaliser les malades intoxiqués dans le Service de Toxicologie Clinique ou en Service de soins intensifs.

Parmi les nombreux appels, plus de 19 000 cas enregistrés jusqu'à aujourd'hui, il y a eu 11 cas d'intoxication par l'ellébore blanc, dont 8 malades ont été ensuite hospitalisés sur place.

Comme il s'agit d'une intoxication rare et assez peu connue actuellement, nous avons pensé qu'il serait intéressant de la revoir en détails et de communiquer les observations.

Cette étude comprend un rappel historique, des caractères botaniques de la plante, son étude chimique, l'aspect physiopathologique, la description clinique classique illustrée par des observations relevées dans la littérature et la publication des dossiers cliniques du CENTRE ANTI-POISONS de LYON.

CHAPITRE I

HISTORIQUE

L'usage et les effets toxiques du VERATRUM ALBUM, ou ELLEBORE BLANC, sont connus depuis l'Antiquité.

La plante fut d'abord célèbre par une anecdote de la mythologie grecque selon laquelle un berger, Melampus, guérit les filles du roi Proetus qui étaient devenues folles par la colère du Dieu Bacchus et elles se prenaient pour des vaches. Melampus utilisa du lait de chèvres ayant mangé de l'ellébore blanc auparavant.

Un ancien proverbe illustre la réputation dont jouissait la plante comme remède contre la folie :"Navigare Anticyras" qui veut dire d'aller chercher dans l'ellébore de l'Anticyre un remède contre la folie, car ce végétal était de la meilleure qualité dans cette île.

L'utilisation de l'ellébore blanc dans le traitement de la démence a été très répandue et, à une certaine époque, s'est développée une pratique bien curieuse appelée "l'elléborisme". Certains détails du traitement ont été décrits par Oribase et Aëtius. On appréhendait les déments comme des malfaiteurs et on les incarcérait dans des établissements spécialement destinés à la pratique de l'elléborisme. Là dedans, on gâvait les malades de gâteaux et de bouillies additionnés d'ellébore et on avait soin de les prévenir des dangers que comportait le traitement pour les "mettre au courant des angoisses futures du combat".
On imagine aisément l'agitation qui régnait dans ces établissements, et des accidents fatals ont dû être fréquents.

.../...

Lafontaine réfère aux vertus thérapeutiques contre la folie de l'ellébore blanc dans une de ses fables bien connue :

"Ma commère il faut vous purger
Avec quatre grains d'ellébore".

Fables VI, X, 6-7 (Le Lièvre et la Tortue)

L'ellébore blanc était utilisé par les médecins avant Jésus-Christ comme vomitif et drastique, et il était connu pour réprimer la violence, et c'était un remède éprouvé des états de mélancolie.

Au Moyen-Age, des préparations galéniques étaient en usage dans la pratique de la sorcellerie. Des extraits bruts étaient utilisés contre la fièvre, contre les névralgies, comme tonicardiaque, émétique et insecticide.

Les propriétés toxiques de la plante étaient également bien connues. On raconte que les anciens espagnols utilisaient l'ellébore pour empoisonner les flèches pour la chasse des animaux sauvages. On avait depuis longtemps observé que lorsque les troupeaux broutaient de jeunes pousses d'ellébore blan au printemps dans les paturages, certaines d'entre les jeunes brebis mouraient.

Le médecin arabe Mesné, prohiba l'usage de l'ellébore en thérapeutique car il le jugeait trop dangereux.

Les médecins du 15ème et du 16ème siècle utilisaient la plante comme remède contre la paralysie, l'épilepsie, la sciatique, contre les dermatoses rebelles et contre l'hydropsie. On l'utilisait alors plus volontiers en macération qu'en poudre qui était jugée trop dangereuse. Il y avait pourtant de nombreuses intoxications mortelles et de plus en plus on renonça à son usage interne.

.../...

Van Hellmont raconte avoir vu périr un prince royal au bout de trois heures dans des convulsions, après avoir ingéré un "scrupule" d'ellébore blanc (un scrupule = ancien poids de 24 grains).

En 1783, Murray cite encore 23 observations de maniaques qui bénéficièrent de l'ellébore blanc et Wendt nous communique l'heureux effet de ce médicament chez un jeune homme dont le délire était si violent qu'on avait dû le maintenir attaché à un mur avec une triple chaîne pendant trois semaines.

Au 19 ème siècle, l'ellébore blanc était utilisé localement sur les articulations douloureuses, sur la région précordiale contre la tachycardie et les palpitations, contre les douleurs de la zona et de la goutte. Il était également utilisé contre la pédiculose, les affections cutanées rebelles, les parasitoses, la myasthénie, la poliomyélite, l'euclampsie et dans le traitement de l'hypertension. Les doses habituelles étaient au maximum 0,03 gramme de poudre de racine par dose et 0,10 gramme par 24 heures.

Enfin, son usage a peu à peu été abandonné à cause de sa toxicité, seul a persisté longtemps son emploi comme insecticide et en médecine vétérinaire, sauf aux Etats-Unis où les propriétés comme hypotenseur de la plante sont encore exploitées.

En France, l'usage thérapeutique de l'ellébore blanc est abandonné et il est exclu du Codex.

CHAPITRE II

DESCRIPTION BOTANIQUE

A - VERATRUM ALBUM ou ELLEBORE BLANC

L'ellébore blanc appartient à la famille des Liliacées, du genre vératrum, vératrum album, aussi appelé Varaire, Verâtre ou fausse ellébore. C'est une plante herbacée, grande, robuste et vigoureuse.

La tige simple, rigide, dressée, est haute de 50 à 150 cm.

Les feuilles sont disposées de façon alterne. Elles sont engainantes, larges et ovalaires à nervures longitudinales et parallèles, convergeantes vers le sommet qui est plus ou moins obtus et plissé. Les feuilles supérieures sont plus étroites et de plus en plus allongées et aigüës. Elles sont velues en dessous, lisses en dessus.

Les fleurs sont blanches en dedans, et verdâtres en dehors, disposées en grappes terminales longues de 30 à 60 cm, à rameaux secondaires peu fournis. Elles sont de 10 à 15 mm de diamètre, courtement pédiculées.

La fleur est hermaphrodite, accompagnée de brachtées et comprenant :

- un périanthe à 6 pièces ovales lancéolées, disposées en 2 verticilles alternés.
- un androcée à 6 étamines extorses disposées en 2 verticilles superposés aux pieds du périanthe.
- un gynecée à 3 carpelles soudées en une ovaire à fruits capsulaires.

.../...

La graine est petite, allongée et ailée.
La fleuraison a lieu au bout de 10 ans,et la plante fleurit alors un an sur deux, au mois de juin à août. Il existe donc de nombreux pieds d'ellébore non fleuris.

Le rhizome est court, 6 à 8 cm, épai et charnu, oblique comprenant des renflements.
Son aspect est noirâtre et ridé à l'extérieur, blanchâtre à la coupe.
Il est entouré d'un grand nombre de racines longues de 10 à 20 cm.
Son odeur est nauséeuse et sa saveur est amère.
Toute la plante est toxique, et plus particulièrement le rhizome.
Le principe toxique est appelé la VERATRINE.

Habitat : L'ellébore blanc croît en groupes dans des prés humides, dans les régions montagneuses. On le trouve de l'Europe jusqu'à l'Asie Orientale. En Europe Centrale, il est surtout abondant dans le Jura, en Auvergne, dans les Alpes et dans les Pyrénées.
On peut en rapprocher d'autre espèces contenant le même principe toxique :

- Vératrum nigrum, qui est rare en Europe.
- Vératrum viride, ou green hellebore, qui croît en Amérique du Nord. C'est une plante herbacée, haute de 60 à 200 cm, à feuilles larges et ovalaires et à rhizome épais. Les fleurs sont de couleurs différentes selon les espèces, les fruits comprennent des capsules à 3 cellules. Sa toxicité paraît proche de celle du Vératrum album.
- Vératrum californicum : est une autre espèce de l'Amérique du Nord et dont la toxicité est proche du Vératrum Viride, mais plus faible.
- La Cevadille, ou Schoenocholum officinale, ou Vératrum Sabadilla croît au Mexique. Ses capsules sont importées en Europe et donnent la poudre de Cevadille qui renferme la veratrine. La veratrine officinale a été préparée à partir de ces grains.

.../...

B - LES ELLEBORES

Le Veratrum Album a été appelé faussement ellébore blanc pendant très longtemps, et il convient de le distinguer des vrais éllébores qui, eux, ne contiennent pas la veratrine.

Les ellébores sont de la famille des renonculacées et parmi eux on distingue :

- Helleborus Niger : ou ellébore noir ou rose de Noël, est une portant de grandes fleurs blanches ou roses.
En France, cette plante existe seulement comme plante ornementaire.
- Helleborus foetidus, ou ellébore fétide, a des fleurs peu ouvertes, en tube cylindracé, exhalant une odeur fétide.
- Helléborus viridis, ou ellébore vert, a des fleurs vertes grandement ouvertes.
- Ellébore corse, espèce corse. Ces plantes sont également toxiques. Elles contiennent essentiellement deux glucosides cardiotoxiques, elléborine et elléboréine, agissant de manière semblable à la digitaline, provoquant un ralentissement du pouls et des troubles de transmission électrique du coeur. Elles contiennent également des saponines provoquant des démengeaisons et l'Helléborus Viridis contient des alcaloïdes.

C - LA GENTIANE JAUNE

Dans cette étude, il est nécessaire de faire figurer la description de la gentiane jaune qui ressemble grossièrement au Vératrum Album.
La confusion entre ces deux plantes a été à l'origine d'assez nombreux accidents.

La gentiane jaune, ou la grande gentiane, Gentiana Lutéa, est une plante vivace de 0,50 à 1,40 m de hauteur.

La tige est ronde, creuse, sans rameaux.

.../...

Les feuilles ont une disposition opposée, contrairement aux feuilles du Veratrum qui sont alternées. Elles sont grandes, elliptiques, atteignant jusqu'à 30 cm de longueur sur 15 cm de largeur, présentant des nervures longitudinales , et sont entièrement dépourvues de poils.
Celles de la moitié supérieure de la plante sont creusées en cuvette et portent en dessus d'elles les groupes serrés et superposés de grandes fleurs jaunes.

Les fleurs sont disposées en verticilles successifs. Chacune possède un calice fendu sur le côté et une corolle de 5 à 9 lobes jaune vif, étroits, étalés en étoile.
La plante fleurit après 10 à 12 ans, et la fleuraison a lieu au mois de juin à août.

La racine est grosse, charnue, ramifiée, et peut atteindre 1 m de longueur, et un âge de 40 à 60 ans. La plante pousse sur les pentes montagneuses, et est assez commune dans les montagnes de France, entre 300 et 1800 m, et elle est très fréquente en Suisse.
La gentiane jaune pousse souvent mélangée avec l'ellébore blanc, et la confusion est surtout facile lorsque la plante n'est pas fleurie.

Usage : La racine de gentiane est employée à de multiples usages. Elle a été utilisée comme médicament stimulant des fonctions digestives, fébrifuge et contre les convulsions. Actuellement, elle est utilisée comme tonique et on la trouve comme ingrédient dans de nombreux alcools apéritifs ou en préparation d'eau de vie. On l'utilise également en décoction. Elle est très appréciée par son goût amer et désaltérant. Sa récolte a lieu chaque année dans de nombreuses régions. Elle se conserve séchée.

VERATRUM ALBUM. D'après Flore
d'Europe I : Plantes herbacées et sous-arbrisseaux

GENTIANE JAUNE. D'après Flore
d'Europe I : Plantes herbacées et sous-arbrisseaux

CHAPITRE III

ETUDE CHIMIQUE

A - LA VERATRINE - PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

La vératrine est un terme peu précis, mais qui a été utilisé pour dénommer le principe toxique contenu dans le Veratrum Album, comme dans les grains de la cevadille.

La vératrine a été découverte dans ces grains par Meissner en Allemagne en 1818, puis Pelletier et Caventour en France l'ont identifiée dans la racine de l'ellébore blanc.

La vératrine officinale a une composition plus précise. C'est une poudre obtenue à partir des semences de cevadille, se présentant comme une poudre blanche, amorphe, très irritante. Elle est presque insoluble dans l'eau froide, à laquelle elle communique une réaction alcaline et une saveur brûlante. Elle est soluble à froid dans 4 parties d'alcool à 90° et dans 2 parties de chloroforme, peu soluble dans l'éther.
Le Codex donnait autrefois le mode de préparation exact. Des études plus récentes ont montré que la vératrine officinale était composée essentiellement de deux esters alcaloïdes, la vératridine et la cevadine. Ainsi définie, la vératrine est différente des substances que contient le Veratrum Album, mais pour la simplicité de l'exposé, nous continuerons d'appeler ainsi le principe toxique de cette plante, tout en précisant qu'il ne s'agit pas d'un corps chimique déterminé.
Les alcaloïdes isolés à partir de Veratrum Album et de Veratrum Viride sont chimiquement proches de ceux isolés de la Cervadille. Leur action physiologique est semblable, bien que le mécanisme d'action intime peut différer.

.../...

B - LES ALCALOIDES DU VERATRUM

1° - GENERALITES

Ces alcaloïdes ont surtout été étudiés par Poethke (1937-38) puis par Jacobs et Craig (1939-45), revus par Krayer et Acheson en 1946 et plus récemment par Nash et Brooker.

La composition du mélange d'alcaloïdes de Vératrum est déterminée pour chaque espèce de plante, et dépend de la partie utilisée de la plante et du lieu d'habitat. Ces alcaloïdes ont été isolés à partir des plantes suivantes : Vératrum Album, Vératrum Viride, Vératrum Sabadilla (Cevadille) et plus récemment les auteurs américains englobent dans le même groupe chimique les alcaloïdes extraits du Zygadenus.

2° - LA COMPOSITION CHIMIQUE DU VERATRUM ALBUM

Le rhizome contient 0,199 à 0,932% d'alcaloïdes totaux. Tous ne sont pas identifiés. Parmi eux, on distingue :

- les alcamines : elles sont toutes en C 27 et pourvues d'une ou plusieurs fonctions d'alcool et contiennent un noyau stéroïde modifié avec un radical cyclique azoté en C 17.

Parmi elles :

. Vératramine
. Rubijervine
. Isorubijervine
. Jervine
. Germine
. Protovérine

- les glucosides

. Vératrosine
. Pseudojervine

- les esters : ils sont formés par la combinaison d'alcamines avec certains acides organiques :

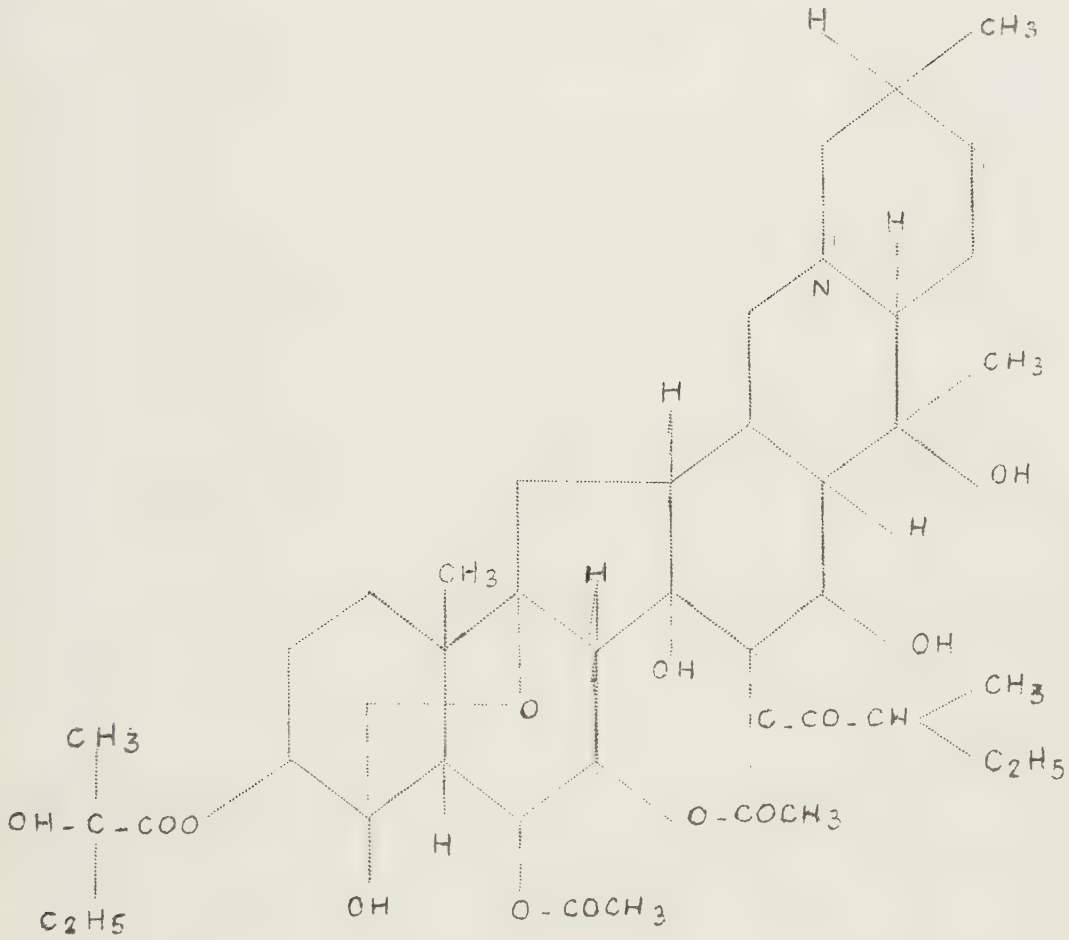
. Germerine
. Protovératridine
. Protovératridine A (Nash et Brooker 1953)
. Protovératrine B
. Germitétrine B

Le rhizome contient également de l'acide chélonique et des lipides.

22,2 % lipides non saponifiables
65,7 % acides solubles dans l'éther de pétrole
4,8 % acides oxigénés

D'après les anciens auteurs, il contiendrait également un glucoside amer, la Vératramarine, de l'amidon et une base amorphe, la Vératralbine.

FORMULE DE LA PROTOVERATRINE A



3° - FORMULES

a) Esters alcaloïdes contenus dans le Vératrum Album + Viride

Protovératrine A $C_{41}H_{63}NO_{14}$ P.M. 793	→ Protovérine $C_{27}H_{43}NO_{9}$ P.M. 525	+	2 acide acétique (ac.A) acide 2-méthyl butyrique (M.B) acide 2-méthyl- 2 hydroxy butyrique (OHMB)
Protovératrine B $C_{41}H_{63}NO_{15}$ P.M. 800	→ Protovérine	+	2 ac.A acide M.B. acide 2 méthyl -2,3- dihydroxy butyrique (diOHMB)
Germitétrine B $C_{41}H_{63}NO_{14}$ P.M. 793	→ Germine $C_{27}H_{43}NO_{8}$	+	2 ac. A ac. M.B. ac. diOHMB
Germérine $C_{37}H_{59}NO_{11}$ P.M. 693	→ Germine	+	ac. M.B ac. OHMB
Protovératridine $C_{32}H_{51}NO_{9}$	→ Germine	+	ac. M.B

- Glucosides

Vératrosine $C_{33}H_{49}NO_{7}$ P.M. 571	→ Vératramine $C_{27}H_{39}O_{2}N$ P.M. 409	+	D-glucose
Pseudojervine $C_{33}H_{49}NO_{8}$ P.M. 587	→ Jervine $C_{27}H_{39}NO_{3}$ P.M. 425	+	D-glucose

b) Esters alcaloïdes isolés du Vératrum Viride

Germitrine $C_{39}H_{61}NO_{12}$ P.M. 735	→ Germine	+	ac. A ac. M.B. ac. OHMB

.../...

Néogermitrine $C_{36}H_{55}NO_{11}$ P.M. 677	→	Germine	+	2 ac. A ac. M.B.
Germanitrine $C_{39}H_{59}NO_{11}$	→	Germine	+	ac. angélique
Germinitrine $C_{39}H_{57}NO_{11}$	→	Germine	+	ac. A ac. tiglique ac. angélique
Germidine $C_{34}H_{53}NO_{10}$	→	Germine	+	ac. A ac. M.B.
Néogermidine (= isogermidine) $C_{34}H_{53}NO_{10}$	→	Germine	+	ac. A ac. M.B.
Germbudine $C_{37}H_{59}NO_{12}$	→	Germine	+	ac. (d) thréo-2,3 - di hydroxy-2 methylbutyrique ac. M.B.
Néogermbudine $C_{37}H_{59}NO_{12}$	→	Germine	+	ac. (1) erythro-2,3 - di hydroxy-2-methylbutyrique ac.M.B.
Escholérine $C_{41}H_{61}NO_{13}$	→	Protoverine	+	ac. angélique 2 ac. A ac. M.B.
Desacétylprotovératrine A $C_{39}H_{61}NO_{13}$	→	Protoverine	+	ac. OHMB ac. A ac. M.B.
Desacetylprotoveratrine B $C_{39}H_{61}NO_{14}$	→	Protovérine	+	ac. (d) threo -2,3 dihydroxy 2-methylbutyrique ac. A ac. M.B.

c) <u>Esters alcaloïdes contenus dans le Veratrum Sabadilla</u>

Vératridine $C_{36}H_{51}NO_{11}$ P.M. 673	→	Véracevine $C_{27}H_{43}NO_8$ P.M. 509	+	ac. vératrique

.../...

Cévadine $C_{32}H_{49}NO_9$ P.M. 591	⟶	Véracevine	+	ac. tiglique
Cévacine $C_{29}H_{45}NO_9$	⟶	Véracevine	+	ac. acétique
Vanilloylvéracevine (= vanilloylcévine) $C_{35}H_{49}NO_{11}$	⟶	Véracévine	+	vanilloyl ac. vanillique

d) <u>Esters alcaloïdes isolés du Zygadanus</u>

Zygacine $C_{29}H_{54}NO_8$	⟶	Zygadénine	+	ac. acétique
Angéloylzygadénine $C_{32}H_{49}NO_8$	⟶	Zygadénine	+	ac. angélique
Vératroylzygadénine $C_{36}H_{51}NO_{10}$	⟶	Zygadénine	+	ac. vératrique
Vanilloylzygadénine	⟶	Zygadénine	+	ac. vanillique (vanylloyl)

.../... ,

C - METHODES DE DOSAGE ET D'IDENTIFICATION

1° - METHODES CHIMIQUES CLASSIQUES

a) Pour isoler la vératrine : méthode classique de Stass Otto, qui repose sur les principes suivants :

- solubilité dans l'eau et dans l'alcool des sels que forment ces alcaloïdes avec un excès d'acide tartrique.

- la décomposition de ces sels acides en solution par le bicarbonate de potasse ou de soude et la mise en liberté des alcaloïdes.

- la propriété que possède l'éther ou le chloroforme en quantité suffisante d'enlever à la liqueur acqueuse les alcaloïdes mis en liberté.

Pour une recherche spéciale de vératrine on purifie les extraits acides par épuisement au pétrole léger, puis on alcalinise par le bicarbonate de sodium et isole leurs alcaloïdes par épuisement avec le chloroforme. On obtient un résidu amorphe, peu coloré que l'on soumettra aux réactions chimiques ou physiologiques de la vératrine.

b) Mise en évidence par des réactifs chimiques divers :

- réactifs
  - . de Sonnenschein (acide phosphomolybdique)
  - . de Mayer (iodomercurate de potassium)
  - . de Bouchardat (iodo-iodure)

Ces 3 réactifs précipitent les solutions de vératrine à 1/50 000.

- le tanin le précipite également
- acide sulfurique : coloration jaune citron intense qui passe à l'orange puis au rouge carmin.

- réactif d'Ehrdmann (acide sulfurique + acide nitrique) : coloration jaune.
- acide chlorhydrique concentré chauffé : coloration rouge.
- réactif sulfo-molybdique de Froehde : jaune, puis rouge.
- réactif de Buchingham : jaune-vert, marron foncé, bleu foncé.
- réactif de Mandelin (SO_4 H_2 pur 100 g + vandate d'ammoniaque 1 g). : jaune, rouge carmin.
- réactif de Marquis (SO_4 H_2 pur 30cc + formol XX gouttes) : jaune, brunâtre ; avec chauffage : brun rougeâtre.
- réactif de Meckes : jaune citron, vert olive, violet brunâtre.
- réactif de Wasicky: vert profond : brun sepia avec chauffage modéré, brun vert avec chauffage intense.

2° - METHODES BIOLOGIQUES D'IDENTIFICATION

. Injection chez la grenouille :

- syndrome caractéristique de l'intoxication vératrinique.
- courbe de contraction musculaire d'allure caractéristique.

(phase de décontraction allongée de 40 à 50 fois le temps normal abaissement de la chronaxie du muscle et de son nerf moteur).

3° - SPECTRE D'ABSORPTION EN LUMIERE ULTRAVIOLET

A été étudié par Shanes (1952) pour la vératrine, vératridine, cévadine, cévine, vératraldéhyde, et tiglaldéhyde.
Les études ont montré entre autre que la vératrine est composée en parties presque égales de vératridine et de cévadine.

4° - IDENTIFICATION PAR CHROMATOGRAPHIE COUCHE MINCE

C'est le procédé qui a été utilisé pour nos malades hospitalisés pour une identification de la vératrine dans le liquide toxique absorbé.
La méthode a été adaptée par le Laboratoire de Toxicologie du Centre Anti-Poisons.
Il s'agit d'une chromatographie sur couche mince.

.../...

- La plaque utilisée était du gel de silice sur plaque de verre.
- Deux systèmes de solvants ont été utilisés :
  - . solvant 1 : acétone 90 parties
    méthanol 10 parties
  - . solvant 2 : méthanol 100 parties
    ammoniac 1,5 partie

On utilise une plaque pour chaque solvant. Sur chaque plaque on dépose un spot de l'ordre de 10 microlitres du produit à analyser à côté d'un spot témoin provenant d'une solution de vératrine étalon. On laisse migrer le solvant jusqu'à une certaine hauteur (environ 15 cm) et on sèche la plaque.

- Révélation
  - . en fluorescence : la vératrine apparaît en bleu violet
  - . avec le réactif à l'iodoplatinate : la vératrine prend une coloration violette qui vire au brun au bout de quelques temps.

- Identification
  - . comparaison de hauteur de migration et de la couleur après révélation avec le spot témoin.
  - . détermination du rf (rapport entre la migration du produit et la migration du solvant), caractéristiques du produit dans les conditions expérimentales précises.

CHAPITRE IV

PHYSIOPATHOLOGIE-PHARMACOLOGIE

A - GENERALITES

Des études expérimentales sur la vératrine ont été nombreuses et ont donné lieu à beaucoup de controverses. En fait, les études récentes des composés chimiques exacts des vératrum expliquent en grande partie les résultats divergents des études expérimentales, l'action physiologique variant selon l'origine du produit utilisé.

Des études assez complètes ont été faites récemment par des auteurs américains pour réessayer d'exploiter les alcaloïdes du vératrum pour un usage thérapeutique.

B - METABOLISME

La vératrine est absorbée par voie digestive, par voie transcutanée (en faible partie) et par toutes les voies parenthérales.

On peut donner de 5 à 20 fois plus de drogue per os qu'en intramusculaire pour obtenir le même effet.

La répartition et la destinée dans l'organisme sont mal connues. L'excrétion est également peu étudiée. Une fraction peu importante de la dose ingérée est retrouvée dans les urines, et une néphréctomie chez le chien ne prolonge pas l'action hypotensive ; tachyphylaxie ou tolérance n'ont pas été observées.

.../...

C - LES PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

1° - Action sur le système cardio-vasculaire -

L'action produite par les alcaloïdes du vératrum sur le coeur et les vaisseaux est complexe et non encore complètement élucidée.
Chez l'homme, on observe une baisse de la tension artérielle et une bradycardie, appelées "effet Von Beyzold". Von Beyzold et Hirt, en 1867, ont décrit un mécanisme réflexe à l'origine de ces deux symptômes, par l'intermédiaire des nerfs vagues.
Ces études ont été reprises par Jarisch et Richter (1939), par Ritcher et Annann (1940), par Krayer et Moe (1942), par Douves (1947), par d'autres encore. Jarish et Ritcher ont d'abord confirmé les études faites par Von Beyzold invoquant également le réflexe vagal.
Krayer et Moe (1942) ont étudié la toxicité aiguë chez les souris et ont trouvé que la protovératrine était dix fois plus toxique que la vératrine officinale, et que la protovératrine provoque un arrêt en systole sur un coeur isolé de grenouille, et a un effet inotrope positif sur un coeur hypodynamique de grenouille.

Moe indique en outre que l'effet hypotensif de la vératrine est proportionnel aux doses.

Krayer et Acheson, en 1946, montrent que la vasodilatation se fait par mécanisme réflexe, indépendant d'une dépression cardiaque.

Krayer, en 1949, a montré que la vératrine a un effet antagoniste de stimulation des nerfs cardiaques sympathiques.

Rubin et Burke, en 1952, ont étudié le mécanisme de réponse vasopresseur et ont montré qu'il s'agissait d'une vasodilatation réflexe mettant en jeu le X et les nerfs du sinus carotidien.

Swiss et Maison ont, dans la même année, démontré une action vasodilatatrice par mécanisme central, et qu'il n'y a aucune vasodilatation par action locale directe sur les vaisseaux. La bradycardie se fait par intermédiaire des nerfs vagues.

Une étude faite séparément avec VERILOIDE (mélange d'alcaloïdes extraits du V. viride), PROTOVERATRINE, VERATRIDINE et VERATRAMINE a donné les résultats suivants : les quatre drogues provoquent une hypotension par mécanisme central, indépendante des vagues.

VERILOIDE et PROTOVERATRINE provoquent une bradycardie et une hypotension par réflexe vagale.
VERATRIDINE et VERATRAMINE provoquent une bradycardie et une hypotension partiellement indépendante de l'action de l'Atropine.

Des études complémentaires faites par Wang, Ngdi et Grossmann en 1954 ont montré que la VERATRIDINE et la VERATRAMINE dépriment le centre vasomoteur de façon remarquable.

Dans tous les acs, l'hypotension est due à une inhibition du tonus orthosympathique.

La VERATRAMINE a un effet bradycardisant sur coeur dénervé. Par ailleurs, on a trouvé que la PROTOVERATRINE et la NEOGERMITRINE appliquées localement sur sinus carotidien abaissent la tension artérielle, alors que la VERATRIDINE élève la tension artérielle. L'effet des alcaloïdes du VERATRUM est donc complexe et divergent dans certains cas. On peut résumer ces effets cardiovasculaires ainsi :

- Hypotension due à une vasodilatation périphérique avec dépression du système orthosympathique.
L'effet dépresseur vasculaire est de nature réflexe par l'intermédiaire des nerfs X et central (centres vasomoteurs déprimés) Il n'y a aucune action locale directe vasculaire et les alcaloïdes du VERATRUM n'ont pas de propriétés ganglioplagiques ou bloquant le système adrénergique. L'hypotension est partiellement combattue par l'Atropine, et facilement combattue par les amines presseurs (Ephédrine et phényléphédrine).

- La bradycardie est essentiellement de nature réflexe par l'intermédiaire des vagues. Les récepteurs sont situés dans les vaisseaux coronaires, dans le myocarde, dans les poumons, les chemorecepteurs du glomus carotidien.

.../...

A forte dose, il y a une stimulation des centres cardioinhibiteurs vagales : la bradycardie est supprimée par section des X et par l'Atropine.

La Vératramine et son glucoside, la Vératrosine, peut-être aussi la gervine, ont une action bradycardisante locale, probablement par action sélective sur le tissu nodal du coeur.

A forte dose, la vératrine provoque une hypertension artérielle dont le mécanisme est mal connu.
On observe aussi des arythmies en dehors des arythmies en dehors des bradycardies sinusales, rythme nodal, Wandering pace-maker, extrasystoles ventriculaires, bigeminisme, tachycardies ventriculaires et fibrillation ventriculaire.
La plupart des arythmies sont combattues efficacement par l'Atropine.
La Digitaline augmente les arythmies.
Le débit circulatoire est diminué globalement.

Les débits périphériques :

- rénal : il y a une diminution de la filtration glomérulaire et une vasodilatation des vaisseaux rénaux. On observe une oligurie en cas de collapsus prolongé.

- cérébral : on observe une vasodilatation et une diminution des résistances. Le débit ne semble pas être modifié, ni la consommation en oxygène.
Le rendement cardiaque n'est pas altéré lorsque l'hypotension est peu sévère.
Le rendement cardiaque peut être amélioré et augmenté en cas de coeur auparavant hypodynamique.
Les alcaloïdes du vératrum ont également un effet direct sur les cellules cardiaques, mais à très forte concentration seulement.

2° - L'effet respiratoire est observé sur l'homme comme sur l'animal
L'action respiratoire s'observe avec des doses plus importantes que pour l'action cardio-vasculaire.
On observe une polypnée, une cyanose, et avec de fortes doses on peut observer un arrêt respiratoire.

.../...

Le mécanisme semble être à la fois central, réflexe, et périphérique local.
A petite dose, il y a une dépression respiratoire réflexe par stimulation des nerfs vagues, à partir des récepteurs pulmonaires.
A forte dose, il y a un effet dépresseur central direct et une constriction bronchiolaire par action directe sur les fibres musculaires lisses.

3° - L'effet neuro-musculaire

L'action de la vératrine sur le muscle strié a été décrite par Von Beyzold et Hirt en 1867 : tétanos secondaire prolongé après contraction initiale produite par une stimulation unique directe ou indirecte.

Des études faites sur la grenouille ont montré que la courbe de contraction musculaire chez une grenouille vératrinisée obtenue par excitation électrique à une allure très caractéristique ; le temps de contraction est normal, alors que le temps de décontraction est allongé de 40 à 50 fois. La chronaxie est diminuée à la fois dans le muscle et dans son nerf moteur. A dose élevée, seule la chronaxie musculaire est diminuée ; le muscle ne répond plus à l'excitation de son nerf moteur. Il y a une curarisation. Cette action chez la grenouille est si nette qu'elle peut servir à caractériser l'alcaloïde en cas d'intoxication.

Des études plus récentes ont montré que la vératrine rend répétitive au niveau de la plaque motrice la réponse à l'influx moteur. La "tétanisation" vératrinique est en réalité une contraction qui se termine par une contracture vraie. Dans une préparation nerf-muscle de grenouille, on observe à dose faible : une augmentation du post-potentiel négatif associé à une excitabilité augmentée. Un potentiel d'action musculaire unique peut produire une suite de "after discharge" de haute fréquence qui est auto-entretenu et reflété sur le myogramme comme un tétanos prolongé.

A forte dose, la vératrine provoque des décharges répétitives dans le nerf périphérique par le même mécanisme. L'allongement du post potentiel négatif amène un retard dans le rythme de repolarisation suivant le passage d'une impulsion.

.../...

Au niveau de la plaque motrice, la vératrine agit sur la membrane postsynaptique et sur la membrane sarcoplasmique en initiant des potentiels d'action musculaire. Certains auteurs pensent que la vératrine agit tard dans le cycle oxydatif en interférant avec un processus nécessaire pour le maintien du potentiel des membranes.Le myocarde et le muscle lisse répondent à la vératrine de façon analogue.

4° - Modification ioniques

Le mécanisme intime de l'action de la vératrine est lié aux modifications ioniques. Les ions K+ agissent sur le muscle strié. A faible dose : excitation ; et à forte dose : inhibition, curarisation. La vératrine augmente la réponse du muscle aux ions K+.
L'effet est analogue sur le muscle lisse.

La vératrine à forte concentration augmente la consommation en oxygène des cellules cardiaques isolées, suivie d'une dépression.

L'action dépendra du rapport $\frac{Na^{+} + K^{+}}{Ca^{++} + Mg^{++}}$

Les ions Mg++ neutralisent les effets de la vératrine.
Enfin des études ont montré que la vératrine agit sur les échanges de Na^{+} et K^{+} à travers la membrane cellulaire provoquant une fuite de K^{+} hors de la cellule. Cet effet est prévenu par la Cocaïne ou la Procaïne et par l'augmentation de la concentration en ions Ca++ dans le milieu extracellulaire qui stabilise la membrane cellulaire également par une diminution en ions Na^{+} ou augmentation des ions K+ dans le milieu extracellulaire.

5° - Action sur le tube digestif

Action irritative locale des muqueuses digestives après absorption per os. Les vomissements sont de nature réflexe.

.../...

6° - Action centrale de la vératrine

(En dehors du composant central des effets cardio-vasculaires et pulmonaires). On a observé en clinique, et surtout en expérimentation animale, des convulsions. Ces convulsions sont très fréquentes après administration de doses mortelles. Il semble que pour la plus grande partie, ils peuvent être rattachés à l'anoxie cérébrale.

Des études faites par Tanaka en 1954 avec des alcaloïdes différents ont montré que les esters alcaloïdes provoquent sur l'animal des contractions. Les alcamines tertiaires telles que cévines, véracévines et germines provoquent uen augmentation de l'excitabilité réflexe et des mouvements brusques tels que des sauts.
Les alcamines secondaires telles que la vératramine et son glucoside la vératrosine provoquent une excitation unique plus des mouvements de lutte convulsive. La gervine provoque des convulsions tonicocloniques.

7° - Action sur les téguments et les muqueuses

C'est une action irritative locale. On observe des éternuements après prise nasale, des vésicules semblables aux vésicules de brûlures après application locale.

8° - Action sur le rein et le foie

La vératrine n'a pas d'action spécifique sur le rein, ni sur le foie semble-t-il.

9° - Action sur l'appareil génital

Certains auteurs ont observé des contraction utérines et une congestion pénienne.

10° - Action hypothermique : mécanisme inconnu.

.../...

11° - Action tératogène

Des études récentes ont été faites par Binns , sur une malformation congénitale observée chez le mouton dans certaines régions des Etats-Unis, appelée "cyclopian-type". Cette malformation était considérée comme héréditaire jusqu'aux découvertes de Binns qui a montré que la cause est l'absorption maternelle du vératrum californicum, plante à toxicité proche, bien que réduite, du vératrum viride.
Si l'absorption de la plante avait lieu entre le 12e et le 14e jour de la grossesse, l'agneau nouveau-né présentait la malformation, même si la brebis n'avait pas présenté de signes cliniques d'intoxications.

D - EMPLOI THERAPEUTIQUE DE LA VERATRINE

- En France : son usage est tout à fait abandonné.
- Dans d'autres pays : notamment aux Etats-Unis, la vératrine est exploitée en thérapeutique comme hupotenseur. Plusieurs préparations existent :

. Extraits de vératrum viride
- Alkavervir ou Veriloïd qui existe sous forme buccal, IM ou IV
- Vergitryl (comprimés)
- Vertavis
- Vératrone

. Il existe également des alcaloïdes purifiés :

- Protovératrine A et B = Véralba (préparé à partir de vératrum album)
- Prouvellmaleate (Protovératrine A et B) origine : vératrum album.

L'emploi de ces drogues en clinique est délicat, et la marge entre la dose thérapeutique et la dose toxique est faible.
Les effets secondaires sont fréquents. Ceci est d'ailleurs la raison pour laquelle ils sont abandonnés en France.

.../...

Les indications sont les suivantes :

- HTA essentiel
- Toxémie gravidique ! l'emploi de cette drogue chez la femme enceinte semble exposer le foetus aux dangers (Binns) bien inutiles d'autant plus que le choix des médicaments est grand.

E - DOSES TOXIQUES

1° - Animaux :

- dose hupotensive chez le chien : 1 micro g/kg de protoveratrine
- toxicité aiguë : le cheval et le boeuf supportent 50 à 150 mg par jour de vératrine offincinale.

Le porc et le mouton 10 à 20 mg/ jour
Le chien, le chat : 1 - 2 mg.

2° - Hommes

- la dose thérapeutique

Autrefois : 0,03 g/dose ou 0,10 g/24 heures de poudre de racine de vératrine album, ou 0,002 g/dose et 0,010 g/24 heures de vératrine officinale
Doses hypotensives : 0,4 à 1 mg de protoveratrine.

- dose toxique : 20 à 30 mg de vératrine officinale per os.
- dose mortelle : évaluée de 60 à 80 mg de vératrine officinale, ou 1 mg/kg de poids.

1,20 g de rhizome de vératrum album.

CHAPITRE V

ETUDE CLINIQUE

A - CIRCONSTANCES DE L"INTOXICATION

Les intoxications par l'ellébore blanc sont assez rares actuellement et s'observent plus volontiers chez l'adulte.

1° - Accidentelles

a) confusion avec la gentiane

Les intoxications accidentelles sont de loin les plus fréquentes et parmi elles on retrouve très souvent la confusion entre la gentiane et l'ellébore blanc. Ces deux plantes se ressemblent grossièrement et surtout poussent souvent côte à côte. Elles sont pourtant faciles à distinguer lorsqu'on connaît leurs caractères botaniques, feuilles alternées et velues de l'ellébore blanc, opposées et lisses de la gentiane. Les fleurs blanchâtres de l'ellébore blanc et jaunes de la gentiane ne se confondent pas, mais la distinction est plus difficile lorsque la plante n'est pas fleurie. Enfin les racines des deux plantes ont des caractères différents.

La fréquence de cette confusion est expliquée en dehors de la ressemblance par l'emploi très répandu de la gentiane dans la préparation d' alcools, apéritifs ou eau de vie. C'est dans le cas de préparation artisanale d'alcool à partir de racines cueillies par des amateurs que des accidents ont été observés le plus souvent.
Ceci explique la prédominance des cas de l'intoxication chez l'adulte, et le caractère souvent collectif de l'intoxication.

.../...

b) Autres

Les autres cas accidentels sont beaucoup plus rares.

- la confusion avec d'autres racines ont pu se voir, asperges en particulier.
- l'absorption des parties de la plante par des enfants est rare du fait du goût fort et amer de l'ellébore blanc.
- absorption cutanée excessive d'une onction préparée à partir de la vératrine (pesticides, insecticides assez employées pendant quelques temps).
- Intoxication professionnel autrefois pour ceux qui manipulaient la vératrine.
- Accidents thérapeutiques, fréquents autrefois, ils n'existent plus en France en raison de l'abandon de vératrine comme agent thérapeutique.

2° - Volontaires

Des cas volontaires dans un but de sucide ont été observés.

3° - Criminelles

Des cas d'intoxication criminelle ont été observés.

B - LES SYMPTOMES DE L'INTOXICATION

1° - Aigüe

Après l'absorption digestive ou parenthérale d'une forte dose de vératrine (0,02 à 0,03 g chez l'adulte) on observe un tableau clinique aigu assez impressionnant.
Après un délai bref de 1/2 à 3 heures après l'absorption, apparaissent les premiers symptômes:

Sensation de picotement, d'engourdissement de la bouche, des brûlures pharyngées, une salivation abondante et apparition de vésicules aphtoïdes. Parfois on observe des éternuement violents. .../...

Ensuite, le malade se plaint d'une sensation de malaise général avec vertiges, nausées, asthénie, puis apparaissent les vomissements qui sont abondants, souvent incoercibles et parfois accompagnés d'un hoquet rebel.
Le malade ressent des brûlures intenses du tube digestif avec douleurs épigastriques et rétrosternales violentes, puis des coliques abdominales précédant l'émission de diarrhée liquide et abondante cholériforme, parfois sanglante.
Assez caractéristique est alors l'apparition des paresthésies. Le malade se plaint de fourmillements des extrémités, de prurit, de sensation de froid ou au contraire de chaud. On observe parfois un gonflement de la peau et une hypersudation.

Parfois survient des crampes douloureuses des membres ou des contractures fibrillaires des muscles durant 15 à 20 secondes d'abord localisés, se généralisant secondairement.
Le malade s'affaiblit de plus en plus et apparaît angoissé, couvert de sueur, cyanosé, présentant une dyspnée type polypnée parspasme bronchiolaire. On note une tendance lipothymique, parfois un état syncopal vrai.

A l'examen on peut apprécier la symptomatologie cardio-vasculaire, ralentissement et affaiblissement du pouls qui devient irrégulier, on observe un collapsus avec chute tensionnelle plus ou moins importante.

L'E C G objective des troubles de rythme et des troubles de la conduction, soit simple bradycardie sinusale, soit rythme nodale, soit extrasystoles ventriculaires parfois tachicardie ventriculaires ou même fibrillations ventriculaires.

On peut noter un élargissement du complexe Q R S et parfois des troubles de la repolarisation ventriculaire.

Avec des doses très importantes on peut observer au contraire une hypertension artérielle avec tachycardie extrême.

.../...

La conscience n'est altérée à aucun des stades de l'intoxication. On peut cependant observer des troubles divers, diplopie, sensation d'éblouissement, cécité transitoir et un état d'excitation ou parfois même du délire. Des convulsions ont été décrites.

On a parfois observé une hypothermie.

L'évolution est souvent spontanément favorable. Les symptômes digestifs disparaissent au bout de quelques heures. Les signes cardio-vasculaires persistent souvent pendant un temps plus long, parfois 2 à 3 jours si le malade n'est pas traité convenablement. La guérison se fait sans séquelles.

En cas de dose mortelle (0,08 g environ) on observe une faiblesse extrême, le collapsus s'accentue, le pouls ralenti de plus en plus et le malade meurt par arrêt cardiaque avant l'arrêt respiratoire par "tétanisation" du muscle cardiaque.

A l'autopsie on n'observe rien de caractéristique sauf une irritation de l'appareil digestif. Une recherche de vératrine dans les viscères, dans les vomissements, le liquide gastrique, le sang et les urines est possible même longtemps après la mort.

2° - Intoxication chronique

Une symptomatologie plus fruste peut se voir en cas d'intoxication chronique par la vératrine, conditionnée alors par une absorption à petites doses répétées plusieurs fois. Ces tableaux sont rares et peu connus, surtout caractérisés par une hypotension modérée et quelques troubles digestifs.

Le tableau clinique de l'intoxication par l'ellébore blanc se rapproche de celui présenté après l'intoxication par l'aconite, bien que pour cette plante le tableau est plus brutal et plus souvent mortel.

L'intoxication par la colchique donne également une symptomatologie semblable avec moindre importance des troubles digestifs.

C - LE TRAITEMENT

1° - Evacuation du toxique

a) respecter les vomissements spontanés, vomissements provoqués dans certains cas.

b) le lavage gastrique précoce s'impose chez un malade qui ne vomit pas ou peu

c) purgation saline systématique, sauf si diarrhée spontanée déjà abondante. On doit veiller à ce que la purge soit efficace.

d) administrer du charbon, du phosphalugel, pour empêcher l'absorption digestive du toxique.

e) neutraliser par tanin ou lugol faible dans l'eau.

2° - Antidote

Il n'y a pas d'antidote contre l'intoxication vératrinique

3° - Traitement symptomatique

a) repos au lit

b) respecter les troubles digestifs qui contribuent de façon importante à l'élimination spontanée du produit. Si les pertes liquidiennes sont importantes, il faut réhydrater par voie parenthérale et lutter contre les pertubations ioniques.

c) Traitement des troubles cardio-vasculaires

- surveillance étroite du malade avec prise régulière de la tension artérielle, enregistrement du pouls, ou mieux mise sous scope ou à défaut faire des E C G répétés.

.../...

- traitement du collapsus par perfusion de solutions macromoléculaires par Atropine et par des amines presseurs tels que Ephédrine et Aramine.

- la bradycardie doit être traitée par Atropine : 1 à 3 mg en sous cutané ou 1/2 mg intraveineux direct à répéter jusqu'à rétrocession complète des anomalies.
Les tonicardiaques majeurs tels que digitaline sont contre indiqués.

- en cas de H T A il faut donner une hypotenseur d'action brève comme Régitine (50 à 100 mg par or ou en perfusion prudente) ou hydralazine (Après-soline) 10 à 20 mg I M.

d) traitement des troubles respiratoires :
Micorène pour stimuler.
Théophylline ou corticoïdes pour lutter contre le spasme bronchiolaire.
Eventuellement oxygène, intubation trachéale, ventilation assistée.

.) Traitement d'autres manifestations

- convulsions ou contractures musculaires importantes, on donne du phénobarbital I M
- certaines manifestations locales sont justifiables d'un lavage au sérum isotonique.
- certains auteurs préconisent l'administration de sulfate de magnésie et du chlorure ou du gluconate de calcium.

4° - Intoxication chronique

Le traitement consiste à arrêter l'usage de la vératrine.

CHAPITRE VI

OBSERVATIONS D'INTOXICATION PAR L'ELLEBORE BLANC RELEVEES DANS LA LITTERATURE

---

1) Observations du docteur Mavel 5 Novembre 1850

Le docteur Mavel fut appelé d'urgence auprès d'une famille où 6 personnes étaient tombées malades subitement une demi-heure après le repas du soir. A son arrivée, il trouva le père et la mère alités, le gendre, 2 enfants de 5 et de 6 ans et une 6ème personne qui souffraient de coliques abdominales et de vomissements

La mère qui était le plus gravement atteinte avait pris seulement de la soupe au repas du soir, alors que les autres avaient mangé du lard, des pommes de terre et du fromage.

Cette femme, Mme L..., âgée de 70 ans jouissait habituellement d'une bonne santé. A l'examen elle était cyanosée et anxieuse. Elle présentait un refroidissement générale de la peau, un ralentissement du pouls, les yeux ternes avec cécité complète, des vomissements de matières verdâtres et des coliques. Cette symptamatologie rappela le choléra, mais devant la présence de 6 personnes malades le Dr Mavel évoqua immédiatement un empoisonnement.

Il favorisa alors les vomissements à l'aide de l'émétique et il prescrivit des enveloppements chauds et application de sinapismes.

Le soir, il revit la malade qui allait déjà mieux et les jours suivants l'amélioration s'accentua, très rapidement.

.../...

Quand la dame L... eut repris ses sens, elle raconta au docteur comment elle était seule responsable de cet empoisonnement. Son gendre étant affecté d'une éruption d'urticaire qu'il prenait pour de la gale, on lui avait conseillé de se frotter avec une décoction de racines de varaire blanc. Elle s'était donc procuré deux racines de cette plante, qu'elle avait fait ensuite cuire dans sa marmite. La décoction une fois obtenue, elle l'avait vidée dans un autre récipient mais la marmite, par oubli, n'avait pas été nettoyée, et c'est cette marmite qui avait donné à la soupe des propriété toxiques.

2) observations de Giles-Lancet Londres 1857

Un homme se sentant indisposé et se proposant de prendre de la crème de tartre avala par mégarde une demi-once d'ellébore blanc en poudre. Le papier qui contenait cette poudre était étiquetté "poison".

Pris de vives douleurs, cet homme envoya chercher du secours vers midi, c'est-à-dire 4 heures après l'absorbtion du poison. Des émétiques et des contre-poisons furent administrés, et le malade fut rapidement guéri. Les symptômes étaient les suivants :

- une sensation de brûlures dans la gorge,

- une douleur très vive à l'estomac avec de la diarrhée

Mais il n'y eut de vomissement qu'après l'administration de l'émétique. Il ne présenta pas de vertige, ni d'autres symptômes cérébraux.

3) Observation rapportée par Chevallier dans les Annales d'Hygiène Paris 1877

Monsieur P... ouvrier megissier âgé de 43 ans, bien constitué, se sentant un jour indisposé et sur le conseil de son patron, s'était rendu chez le pharmacien pour acheter de la poudre de rhubarbe. Il revient chez lui, emportant une certaine quantité de poudre qu'il mélangea aussitôt avec de l'eau. Il absorba la préparation et fut bientôt saisi de douleurs violentes et de vomissements abondants.

.../...

Sa femme inquiète, envoya chercher la pharmacien. Celuici refusa de venir prétextant qu'il était seul dans la pharmacie. Cependant P... se tordait dans des convulsions affreuses. Sa femme se rendit alors elle-même chez le pharmacien pour savoir ce qu'il lui avait donné et s'il ne s'était pas trompé.

Dans cette seconde visite le pharmacien après hésitation reconnut avoir vendu de l'ellébore blanc, et ajouta que c'était un poison. Le malheureux P... expira après 1 à 1 heure et demi de cruelles souffrances. L'inculpé, interrogé prétendit qu'un homme à lui inconnu était venu lui acheter pour 10 centimes d'ellébore et qu'il lui avait délivré sans peser, une certaine quantité de poudre d'ellébore blanc qu'il évalué d'abord à 8 g puis 5 ou 6 g.

Pour expliquer la facilité avec laquelle il avait livré ce poison le pharmacien dit qu'il était d'usage à Annecy de vendre cette substance qui était employée dans les ateliers comme poudre sternutatoire pour faire des farces.

4) Observation rapportée par Reinhard Munch. Medicin. Wochenschrift 1909

L'intoxication a eu lieu dans le Jura au mois d'août 1909 ou Reinhard était allé passer des vacances avec sa famille. La victime fut la jeune soeur de l'auteur de l'observation.

Pendant une promenade, cette jeune fille avait arraché une tige de varaire blanc. Rentrée à la maison, elle s'amusa à ouvrir les fruits encore verts pour en retirer les semences non mûres, et pour les mettre en tas.

Bientôt l'extrémité des doigts de la main droite commença à lui brûler fortement. Il apparut ensuite de grosses vésicules remplies d'un liquide jaunâtre qui ressemblaient à des vésicules de brûlures et qui la faisait horriblement souffrir. Ce ne fut pas tout.

Quelques jours après la formation de ces vésicules, qui disparurent sous pansement en une semaine, il se produisit un malaise général avec perte de l'appétit et fièvre modérée qui persista plusieurs jours..../...

De plus, il se forma à la pointe de la langue sur la muqueuse du palais et sur les gencives, de nombreuses bulles semblables aux précédentes, remplies de sérosités et très douloureuses. L'enfant atteinte de maux de tête fut soumise au régime lacté pendant 8 jours et se remit de son accident. Elle assura qu'elle n'avait jamais porté à la bouche les semences vertes que Reinhard reconnut formellement appartenir au vératrum album. Elle les avait simplement brisées et avait joué avec elles un certain temps.

5) Observations de MM Rothéa et Rouger, publiée dans les archives de Médecine et de pharmacie militaire décembre 1911

Le deux juin 1911, le IIème bataillon de chasseurs à pied faisait une marche de la journée dans le massif de la Grande-Chartreuse à Chamechaude.

Au cours d'une halte, le chasseur Aub... vit une grande quantité de jeunes plantes ne possédant encore que les premières feuilles. Ces feuilles larges, et étalées rappelaient beaucoup celles de la gentiane. Croyant se trouver en présence d'une gentiane Aub... a recueilli quelques rhizomes des plantes.
En rentrant, il coupa trois rhizomes pesant de 8 à 10 g en menus morceaux et les fit macérer pendant toute la nuit dans un quart rempli d'eau. Le lendemain matin à 7 heures, Aub... but entièrement la macération préparée depuis la veille, bien qu'il lui trouvât une saveur amère plus prononcée qu'à une macération de racine de gentiane.
Une demi-heure après avoir absorbé son breuvage, Aub... éprouva une sensation pénible de brûlure dans la bouche et sur les lèvres, en même temps qu'il salivait très abondamment.
Un quart d'heure plus tard il était pris de nausées et enfin de vomissements répétés et douloureux. Il avait des étourdissements et une impression pénible de lourdeur. Il se plaignait surtout d'une sensation d'étouffement à la gorge et il ne pouvait plus avoir sa respiration.

Les tremblements convulsifs de tous les membres et des sueurs froides dénotaient la gravité de son cas.

.../...

Aub... fut alors conduit à l'infirmerie où se trouvait le médecin Major Clerc qui constata un ralentissement très accentué du pouls, un refroidissement des extrémités de la dyspnée, de la pâleur et de la cyanose des lèvres. Un échantillon de la macération fut remis au médecin, qui pratiqua immédiatement une injection d'apomorphine et administra 1,50 g d'Ipéca.

Aub... fut ensuite dirigé d'urgence vers l'hôpital militaire. A son arrivée le malade vomit, le pouls était à 52. On lui prescrit une potion de café et de l'eau albumineuse. On constata ensuite un état d'excitation cérébrale, le café fut remplacé par un litre de lait sucré.

Le lendemain, le pouls était à 48, il a uriné 650 ml depuis la veille. Ensuite on nota une amélioration très progressive ; le pouls redevient normal. L'évolution est compliquée par une albuminurie qui a duré une semaine.

Le malade quitta l'hôpital 25 jours après l'intoxication guéri, mais encore faible.

La vératrine a été identifiée dans la macération, dans les urines et dans les vomissements.

6) Observation par le Dr Biau Médecin Aide-Major, publiée dans thèse de Cousinié Lyon 1912

L'intoxication date du mois d'août 1911, chez le clairon M... au camp de Valdhon (Doubs)

Dans la proximité du camp poussaient le vérâtre blanc et la grande gentiane côte à côte.

Lundi 7 août à 10 heures du matin, M... ayant soif à la fin de la manoeuvre, veut sucer un fragment de racine de gentiane dont on lui avait vanté les propriétés désaltérantes. Il coupa une branche de racine de vérâtre blanc qu'il se mit à sucer.
V ers 11 heures il ressent un vertige très rapide, mais il prend cependant son repas. Aussitôt après, il présente des douleurs épigastriques, une sensation de brûlures à l'estomac accompagnée de vertiges, de nausées puis de vomissements.

.../...

3 heures et demie après l'intoxication le médecin aide-major Biau est appelé auprès du malade. A ce moment l'état est grave avec affaiblissement et ralentissement très marqué du pouls, face pâle et prostrée, lèvres cyanosées. On note une dyspnée, des sueurs froides aux mains.

Le malade est amené à l'infirmerie, où les vomissements cessent. On lui administre du café, et l'après-midi l'état général se relève un peu. Après une nuit agitée on constate une amélioration sensible et le malade guérit au bout de 5 jours mais reste faible pendant encore quelques temps.

Après ces six cas d'intoxication accidentelle suivent 2 cas d'empoisonnement criminels.

7) en 1850, la cour d'assises de la Lozère a eu à s'occuper de l'empoisonnement du nommé Mol... par sa jeune femme Jeanne R... Celle-ci ayant appris par son mari les propriétés toxiques de l'ellébore blanc en fit usage en préparant une soupe qu'elle fit manger à ce malheureux et de la tisane préparé avec de l'ellébore blanc, tisane destinée disait-elle à faire cesser les vomissements qu'il présentait. Cet homme ayant succombé, une enquête faite d'après les bruits répandus fit reconnaître qu'il y avait empoisonnement, et que sa femme d'accord avec son amant était l'auteur de ce crime.

8) Rapport de MM Nivet médecin et Giraud pharmacien-chimiste, à Clermont-Ferrand sur un triple empoisonnement par l'ellébore blanc.

Pendant l'été 1860, dans le village de Boiserie, 3 membres de la même famille furent successivement atteints de troubles des fonctions digestives qui se terminèrent par la mort des 2 plus jeunes.

Symptomatologie :

Dans les derniers jours de juin ou au début de juillet, Journy Jean âgé de 23 ans fut pris subitement de douleurs vives épigastriques, de soif ardente, de vomissements, d'une sensation de chaleur dans l'arrière-gorge et la partie supérieure du ventre et d'un peu de diarrhée.../...

Ces accidents se sont calmés et le malade put se rendre dans un bourg voisin pour consulter un médecin. Quelques temps après, les mêmes accidents se renouvelèrent sans cause connue, mais leur intensité fut plus g rande que pendant les premières atteintes.

Les symptômes observés par le docteur Chalvignac le 29 août :

- figure amaigrie, anxiété, yeux cernés, insomnies depuis plusieurs nuits, faiblesse, soif inextinguible, sensation de brûlure, de chaleurs à l'épigastre et le long de l'oesophage, éructations acides, vomissements fréquents.

Selles sanguinolentes et ténesines. Rien aux poumons ni au coeur. Température normale, pas de troubles intellectuels, sécrétions et excrétions urinaires normales.
Mort le 31 août 1860.

Le frère cadet de Journay présenta bientôt les mêmes symptômes que son frère, moins les ténesmes et les selles sanguinolentes. Mais cette fois la marche de la maladie est continue et le jeune homme meurt le 14 septembre à l'âge de 22 ans.

Enfin la mère des 2 fils Journay, Marie Batifoulier, d'un âge avancé présenta une série de phénomènes morbides semblables à ceux qui ont été écumérés.

Vers le 24 août, Marie B. un peu fatiguée déjà fut prise d'une vive douleur à l'arrière gorge, de soif intense, de vomissements de matières verdâtres, accompagnés de douleurs épigastriques.

Elle rendit quelques selles liquides et ressentit souvent des bouffées de chaleur très douloureuses qui, partant de la partie supérieure du ventre gagnaient la poitrine et la partie inférieure du cou. Elles se terminèrent par des éructations acides.

.../...

Le 28 août le Dr Chalvignac constate l'état suivant :

- faiblesse considérable, bourdonnement d'oreille, insomnie inappétence, soif, rougeur uniforme de la muqueuse de l'arrière gorge. La douleur du cou a en partie disparu, les bouffées de chaleur sont moins fréquentes. Sensations de brûlures à l'estomac, nausées et éructations acides. Pas de selles depuis la veille.

Le traitement institué a été le suivant :

- tisane, gargarismes astringuents, vésicatoires épigastriques, bicarbonate de soude.

Il y a eu une amélioration, mais il resta une grande faiblesse, des tremblements dans les jambes, des envies de vomir. Lorsque son second fils devint malade, Marie B. rechuta. Ce n'est que le 22 septembre que sa convalescence fut définitive.

L'instruction démontra qu'une poudre blanche avait été administrée aux malades et que la racine de varaire avait été remarquée dans une marmite qui était placée près du foyer de la maison. L'autopsies des 2 frères ne donnèrent aucun renseignement mais les résidus extraits des viscères ont été identifiés comme de la vératrine.

9) Intoxication volontaire

Cas N.E. femme 34 ans en 1944.

Dans un état de dépression endogène, la patiente a pris dans une intention suicidaire à 16 heures de l'après-midi une cuillérée de thé de vératrine. Immédiatement la malade a présenté des éternuements graves et des nausées.

.../...

Son mari, médecin a été appelé et a pratiqué immédiatement un lavage gastrique et a envoyé sa femme à l'hôpital.

A l'entrée il a ét noté :

Etat général alarmant, persistance des éternuements, vomissements, collapsus sévère, pouls non prenable, TA non mesurable, absence de réflexes ostéotendineux, conscience intacte.

Le traitement a été une stimulation avec sympatol et d'autres médicaments, et la circulation se rétablit graduellement. Le TA, le lendemain matin, était de 70/50 ; il y avait une tachycardie à 100 par minute. L'E.C.G. montrait un allongement du Q.T , une dépression de S T en D1 et D2, et ondes T négatifs ou diphasiques.

Le rétablissement a été progressif dans les jours suivants. Le T.A. le 3ème jour était de 105/75 et le 4ème jours de 125/80. La malade a complètement guéri.

10) Intoxications accidentelles chez un enfant

On a rapporté le cas d'un enfant qui a absorbé 40 mg de vériloïde qui est une préparation extraite du vératrum viride, commercialisée aux Etats-Unis, contenant un mélange d'alcaloïdes vératriniques.
De l'atropine avait été administré d'emblée et on a observé une rétrocession des symptômes.

COMMENTAIRE

Les observations citées illustrent bien l'aspect classique de l'intoxication par l'ellébore blanc. Leurs étiologies sont variées, où l'on retrouve les circonstances accidentelles, volontaires ou criminelles.

Les tableaux cliniques sont bien classiques, marqués par une évolution longue et d'issue incertaine.
Parmi les observations citées, certaines ont eu une évolution mortelle (1 intoxication accidentelle et 4 criminelles) après absorption de fortes doses.

Les deux dernières observations citées sont plus récentes, dans lesquelles le traitement par l'Atropine a bien modifié l'évolution.

CHAPITRE VII

LES OBSERVATIONS DU CENTRE ANTI-POISONS DE LYON

Depuis l'ouverture du Centre Anti-Poisons de Lyon, il y a 10 ans, nous avons eu 11 cas d'intoxications par l'ellébore blanc parmi 19 000 cas d'intoxications au total.

Trois cas sont des consultations téléphoniques au sujet de malades hospitalisés dans les hôpitaux périphériques.

Les huit cas suivants étaient à l'origine de consultations téléphoniques et on les a fait hospitaliser dans le Service de Toxicologie.

A - CONSULTATIONS TELEPHONIQUES

1° - Cas 1 et 2

L'appel date du 27.9.63. C'était un interne de l'hôpital d'Annecy qui demandait conseil au sujet de 2 malades hospitalisés dans son Service.

Mr et Mme L... avaient absorbé le jour-même vers midi du vin qu'ils croyaient être du vin de gentiane. Les malades avaient préparé eux-mêmes ce vin un mois auparavant à partir de racines qu'ils avaient cueillies. Quatre heures après l'ingestion de ce vin, les malades ont été hospitalisés et ils ont présenté tous les deux un collapsus et une bradycardie importante.

Les malades n'avaient reçu aucun traitement avant l'appel. La thérapeutique conseillée par le Centre Anti-Poisons consistait en un lavage gastrique, Atropine, et tonicardiaques mineurs.
L'évolution a été favorable pour les deux malades.

.../...

2° - Cas 3

Le 26.1.1969, l'hôpital de Chambéry téléphone au sujet d'un malade admis d'urgence.

Le malade, Mr Da..., 33 ans, avait bu dans l'après-midi du 26 janvier une eau de vie contenant de la vératrine. Il a ressenti les premiers symptômes deux heures après l'ingestion et a été rapidement hospitalisé.
Il présentait des vomissements incohercibles, des douleurs épigastriques violentes, un état d'agitation marqué, la température était à 36°9.
On a noté une chute tensionnelle inférieure à 80 mm Hg et une bradycardie à 48/mn.

Les symptômes ont disparu au bout de 12 heuresn la tension artérielle a remontée à 145/70 et le malade a quitté l'hôpital deux jours après l'intoxication, complètement guéri.

B - OBSERVATIONS

Les huit cas suivants sont des malades qui ont été hospitalisés dans le Service de Toxicologie Clinique de l'Hôpital Edouard Herriot, après appel téléphonique initial au Centre Anti-poisons.

1° - OBSERVATION N° 1

Il s'agit d'une intoxication accidentelle par confusion de l'ellébore blanc avec la gentiane.

C'est une malade de 50 ans, Mme Ra..., qui a été intoxiquée le 30.9.1970. Vers 19 h 30, elle a pris l'apéritif en compagnie de son mari. Cet apéritif avait été préparé par la malade à partir de racines qu'elle croyait être de la gentiane, mais qui, en fait, était de l'ellébore blanc. Ces racines avaient été cueillies en Savoie

Le malade a pris son repas du soir vers 20 heures : potage et légumes, et peu après sont apparues des nausées, puis une sensation de chaleur dans les membres, mais sans sudation.

Ensuite, elle s'est plaint de constrictures des extrémités et de douleurs des membres inférieurs, ainsi que de fourmillements des mains et des pieds.

A 21 heures, la malade a été hospitalisée dans le Service.
A l'arrivée, elle a présenté des vomissements puis de la diarrhée, mais sans coliques abdominales.
Elle s'est plaint d'un fort vertige.

A l'examen, on a constaté une tension artérielle à 100mm Hg, la fréquence cardiaque était à 64/mn.
L'examen pulmonaire et neurologique était normal.
On a pratiqué un lavage gastrique.

Le lendemain, les troubles digestifs ont disparu, la fréquence cardiaque était à 80/mn et un électrocardiogramme pratiqué à ce moment était entièrement normal. La malade est sortie complètement rétablie.

On n'a pas pu apprécier la dose de toxique absorbé, et le mari qui avait bu le même liquide, n'est pas venu à l'hôpital.

2° - OBSERVATIONS N° 2 et 3

Il s'agit de deux hommes qui ont bu ensemble de l'alcool de gentiane de fabrication artisanale, le 8 janvier 1971 à 19 heures.

Le femme de l'un des malades a aussi bu du liquide et présenté quelques symptômes, mais son état n'a pas nécessité une hospitalisation.

a) Mr Be..., 30 ans, en bonne santé auparavant, est un des malades. La dose ingérée est difficile à évaluer, environ 10 cc de l'alcool en question.

Environ une heure après l'absorption se manifestaient les premiers symtômes par des brûlures pharyngées, une hypersiallorrhée, des nausées et des vomissements abondants.

Alors que les vomissements étaient encore importants, est apparue une diatthée et le médecin traitant a été appelé. Celui-ci a constaté un collapsus avec tension artérielle à 70/40 et il a observé des tremblements passagers.

Il a fait hospitaliser le malade après conseil du Centre Anti-Poisons, et après lui avoir administré des corticoïdes et un analeptique cardio-vasculaire. Le malade est arrivé dans le Service de Toxicologie 4 heures après l'ingestion du poison.

A l'entrée, le malade présentait encore des nausées très pénibles, des vomissements bilieux toujours abondants, et une diarrhée intense. A la palpation abdominale, on trouve une hépatomégalie, le ventre est souple.

.../...

A l'examen cardiovasculaire, on trouve une tension artérielle remontée à 120/70 et un rythme cardiaque régulier mais lent, à 45 mn. Un électrocardiogramme a été pratiqué qui montre simplement une bradycardie sinusale.

L'examen neurologique est normal ainsi que l'examen pulmonaire et rénal.
La température est à 36°9.
Le lavage gastrique n'a pas été pratiqué. Le malade a reçu de l'Atropine et a surveillé pendant la nuit.

Le lendemain, il allait mieux ; il n'y avait plus de bradycardie. On remarqua simplement une moiteur des mains.

Le ionogramme pratiqué était strictement normal.
On laissa partir le malade.

Une semaine après l'intoxication, le malade est revu en consultation où l'on note un examen normal.

b) Mr Da..., 30 ans, sans antécédents médicaux ou chirurgicaux a été intoxiqué en même temps que son ami, Mr Be...

Ce malade a ressenti très rapidement des gastralgies intenses à type de brûlures. Puis, il s'est plaint de nausées et des vomissements sont apparus 3 heures après l'absorption du toxique.

Le médecin traitant a constaté chez lui une baisse de la tension artérielle à 80/30 et lui a administré un Heptamyl.

Le malade a été hospitalisé 4 heures après l'intoxication et à l'entrée on a observé des vomissements incohercibles, un hoquet rebel et tenace, et le malade est dans un état de faiblesse considérable et semble plus atteint que son ami.

.../...

L'examen cardio-vasculaire montre une tension artérielle à 130/80 et la fréquence cardiaque est à 60/ mn.

Un électrocardiogramme ayant été pratiqué n'a pas montré d'anomalies. L'examen neurologique et pulmonaire était normal.
Le malade a été surveillé toute la nuit et il n'a pas été jugé nécessaire de lui administrer de l'Atropine.

Le lendemain il allait bien et a pu quitter le Service.
Une semaine après l'intoxication, le malade revint en consultation : Il allait bien et il n'y a pas eu de séquelles.

3° - OBSERVATIONS 4,5 et 6

Les trois malades suivants ont été intoxiqués accidentellement, le 2.4.1971 à 16 heures, après avoir dégusté ensemble une liqueur fabriquée par eux à partir de racines qu'ils croyaient être de gentiane.

a) Mr Ch..., âgé de 61 ans, ayant des antécédants de paludisme et d'infartus du myocarde datant de 5 mois, compliqué d'une septicémie à staphylocoques. Le malade était rétabli et en assez bonne santé au moment de l'intoxication, et il était sous anticoagulants.

Une heure et demie après l'ingestion du toxique, le malade a ressenti des nausées puis se sont installés des vomissements trois heures après l'absorption. Ensuite une petite diarrhée.
Le médecin traitant a constaté un état de choc avec tension artérielle à 70 mm Hg et un pouls imprenable.

Pensant une intoxication alimentaire, il a adressé d'urgence le malade vers l'hôpital cardiologique où il avait déjà été hospitalisé pour son infarctus. Après contac avec le Centre Anti-Poisons, le malade a été dirigé rapidement vers le Service de Toxixologie où il arriva cinq heures après l'absorption du toxique.

.../...

A l'entrée, il présenta des vomissements alimentaires. La tension artérielle était à 80/35, le rythme cardiaque était régulier à 60/ mn. L'électrocardiogramme montre un susdécalage de ST en D2 D3 aVF V3 et V4.

Il n'y avait pas d'ondes, et il n'y a pas de troubles du rythme.

L'électrocardiogramme pratiqué le lendemain matin était identique au premier.

L'examen neurologique était normal.

L'auscultation pulmonaire a révélé quelques râles expiratoires de la base droite, mais il n'y avait pas de troubles fonctionnels.

La tension artérielle se maintenait autour de 80-90 toute la nuit, et remonte à 110 le lendemain matin. Le pouls était bon et régulier le matin, le rythme était à 78/ mn.
Le malade n'a pas eu de lavage gastrique en raison du délai et n'a pas reçu de traitement symptomatique. On s'est contenté de surveiller le malade et l'évolution a été spontanément favorable.
Le lendemain, l'examen était normal, la tension artérielle à 120.
Le malade est sorti rétabli deux jours après l'intoxication.

b) Mme Ch... âgée de 67 ans, intoxiquée par la même occasion.

La malade a présenté un angor d'effort depuis 3 ans et elle prend de l'Intensain.

Chez cette malade, les troubles sont apparus trois heures après l'ingestion du toxique par des crampes épigastriques puis des coliques abdominales, des vertiges et des nausées.

Quatre heures après l'intoxication, elle a présenté des vomissements, une diarrhée et une sensation d'éblouissement. Environ cinq heures après l'intoxication, la malade est arrivée dans le Service de Toxicologie où elle a été hospitalisée en Service de Réanimation (Pr J. MOTIN).

.../...

A l'examen, la malade vomissait encore, présentait une diarrhée et on a constaté une tension à 100/60 et une bradycardie à 44/ mn. L'examen neurologique et pulmonaire était normal.

L'électrocardiogramme fait à l'entrée montre des anomalies de l'électrogénèse auriculaire avec soit un rythme sinusal avec PR à 18/100, soit une paralysie auriculaire, soit un systole nodal de type supérieur juxta ou infra-nodal.

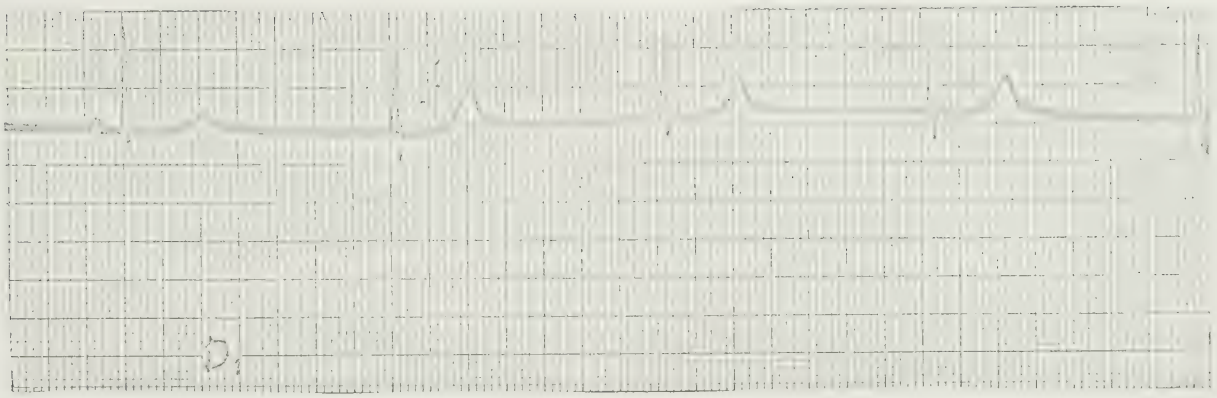
1/2 mg d'Atropine a été administré et a restitué un rythme sinusal de fréquence voisine (44... 50/mn) en un quart d'heure.

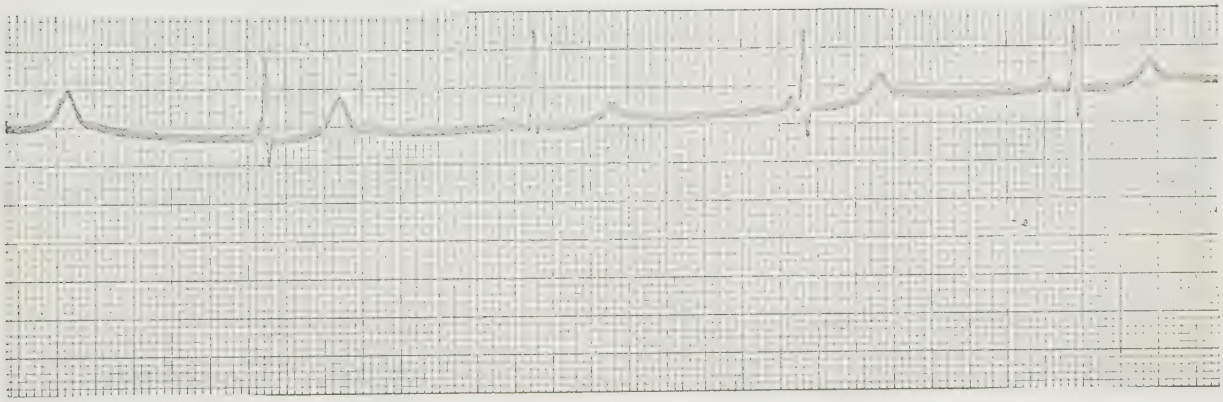
Une perfusion de Plasmagel a fait remonter la tension artérielle à 140.
La malade est restée sous surveillance sous scope pendant la nuit et on n'a pas noté d'autres troubles cardiaques.

Le lendemain, la malade allait mieux mais elle restait sous surveillance pendant encore deux jours. Le ionogramme et la radio pulmonaire étaient normaux.

Trois jours après l'intoxication, la malade quitta le Service complètement rétablie.

.../...





ECG de Madame CH... le 2.4.1971 à 23 heures

D1 anomalies de l'électrogénèse auriculaire

c) Mme Br..., âgée de 58 ans était la troisième personne ayant dégusté la liqueur.

Parmi ses antécédents on note une spasmophilie pour laquelle la malade était traitée par Anafranil, Dogmatil et Tranxène.

Les premiers symptômes sont apparus deux heures après l'intoxication par des vertiges, des brûlures et des picotements de la bouche.

3/4 d'heure plus tard, la malade se plaignait également de nausées, puis elle avait des vomissements acqueux et alimentaires. Ensuite s'installèrent des douleurs généralisées, des vertiges intenses, des fourmillements des avant-bras, des mains et des pieds, une sensation de pieds glacés et d'ébriété.

Trois heures et demie après l'intoxication, la malade a présenté une diarrhée liquide et abondante. A ce moment, la malade a présenté une syncope dans les WC après émission de diarrhée.

La malade a été hospitalisée dans le Service de Réanimation cinq heures après l'intoxication.

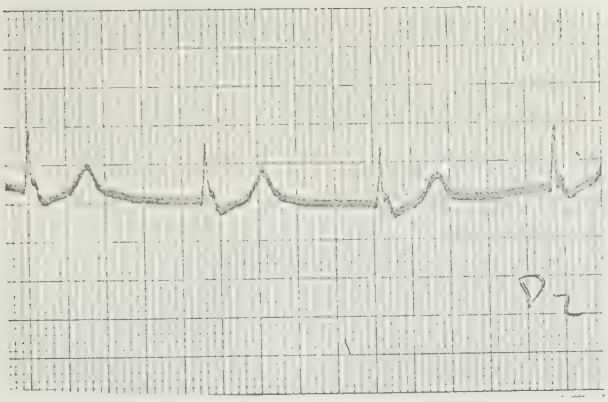
A l'arrivée, les symptômes digestifs ont disparu, la malade ne vomissait plus et il persista un peu de diarrhée, la tension artérielle ayant été à 70 (habituellement autour de 100-110).

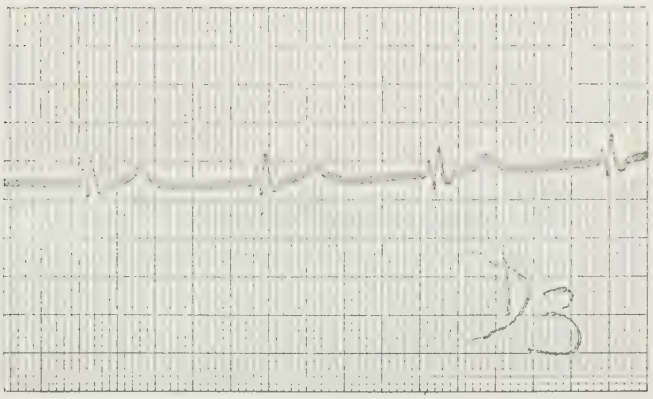
Le rythme cardiaque était régulier, à 75/ mn.

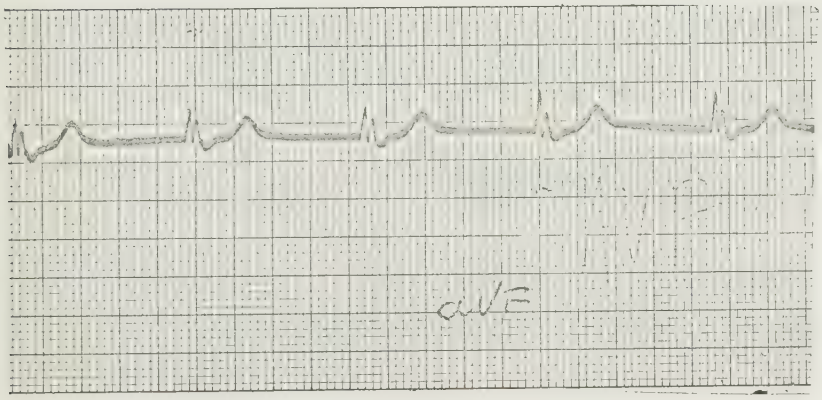
L'électrocardiogramme pratiqué d'emblée objectiva des troubles du rythme : rythme nodal et des troubles de la condution interventriculaire (QRS allongé, en VL VF V1 à V5).

La malade a reçu de l'Atropine (1/2 mg IV) qui a ramené un rythme sinusal très rapidement. La malade a été sous surveillance cardioscopique toute la nuit ; on a refait 1/2 mg IV d'Atropine et le tracé ECG est resté stable. La tension artérielle a remonté progressivement.

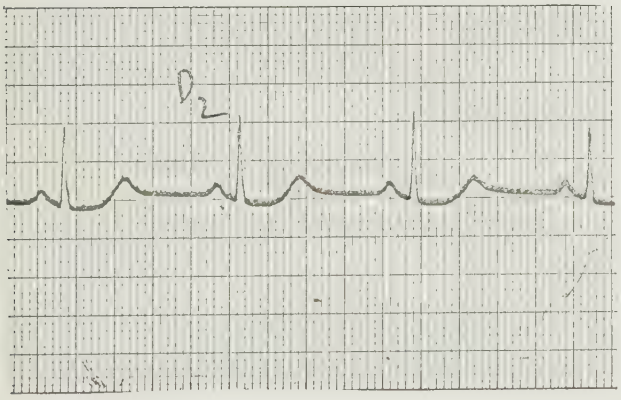
.../...

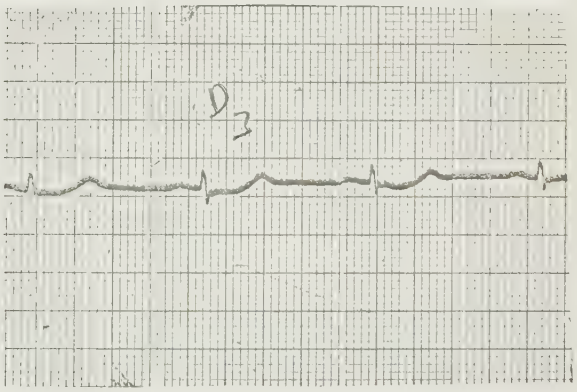


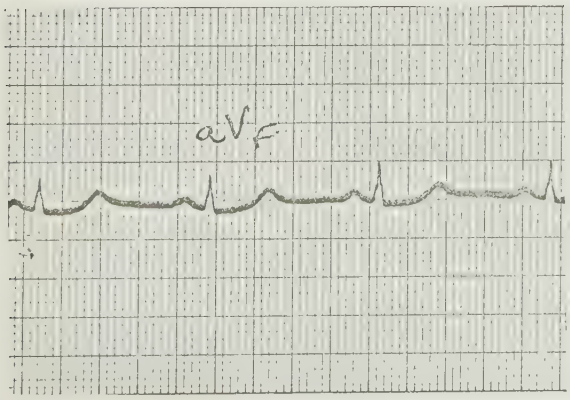




ECG de Madame BR...
2.4.1971 à 22h 30







ECG de Madame BR...
2.4.1971 à 23h 43
après Atropine

Par ailleurs, l'examen neurologique était normal sans signe de Trousseau ni de Schwostck chez cette femme spasmophile.

L'examen pulmonaire était normal ainsi que le cliché thoracique.

L'évolution était favorable et la malade a pu sortir sans séquelles 3 jours après l'intoxication.

La liqueur que ces trois malades avaient absorbée a été soumise aux analyses chromatographiques et la vératrine a pu être identifiée.

4° - OBSERVATIONS 7 et 8

Les deux derniers cas d'intoxication sont également accidentels, par confusion de l'ellébore avec la gentiane.

Il s'agit d'un curé et de sa tante, âgée de 83 ans.

Le toxique était ingéré sous forme d'apéritif qui avait été préparé avec un verre d'eau de vie de "gentiane" et du vin.

L'intoxication a eu lieu le 4 octobre 1971 à 19 heures.

a) Mr Do..., âgé de 46 ans, en bonne santé auparavant.

Il a rssenti les premiers symptômes après le repas du soir (potage, maquereaux, haricots verts, fromage). Ils ont débuté par une sensation de malaise avec sensation de chaleur de la nuque, vertiges et vomissements.
Le médecin traitant a été appelé et a fait hospitaliser les malades en Service de Toxicologie après avoir téléphoné au Centre Anti-Poison.
Le malade est arrivé dans le Service six heures après l'intoxication. Il ne vomissait plus et ne se plaignait plus de nausées.

A l'examen, on a trouvé une tension artérielle à 70 (habituellement autour de 140), la fraquence cardiaque était à 45/ mn, le rythme était régulier et l'auscultation était normale. Le malade ne présentait pas d'anomalies à l'examen neurologique et pulmonaire.

.../...

L'électrocardiogramme n'a pas montré d'anomalies.

Le traitement institué a été le suivant : pas de lavage gastrique en raison des vomissements abondants et du délai, mais on a administré des boissons abondantes, une purge saline, du charbon et du phosphal gel.
Le malade a reçu 1/2 mg d'Atropine en sous-cutané.

Le lendemain matin, les symptômes ont complètement régressé et l'examen clinique était normal, ainsi qu'un électrocardiogramme de contrôle. Le ionogramme était également normal.

Le malade a quitté le Service tout à fait rétabli le lendemain de l'intoxication.

b) Mlle Do..., âgée de 83 ans, sans antécédents particuliers, intoxiquée dans les mêmes circonstances que son neveu, mais la dose absorbée était certainement moins importante.

La malade a présenté les premiers symptômes, des vertiges, très rapidement après l'absorption, mais a néanmoins pris son repas du soir.

Après le repas, la malade se sentait indisposée, perdait ses forces. Elle a eu des nausées et des douleurs épigastriques.
Le médecin appelé a trouvé une tension artérielle à 90. La malade a été hospitalisée 6 heures après l'absorption du toxique.

A l'entrée, elle vomit un peu d'un liquide blanchâtre.

A l'examen, on trouve une tension artérielle à 140/80, la fréquence cardiaque est à 88/mn, le pouls est bien frappé et régulier.

L'examen neurologique et pulmonaire était normal. L'électrocardiogramme ne montrait pas d'anomalies.

.../...

Le traitement institué a été identique à celui institué au malade précédent, avec 1/2 mg d'Atropine en souscutané et pas de lavage gastrique en raison du délai, de l'âge et du peu de gravité clinique apparent.

Le lendemain, la malade allait parfaitement bien et l'accident n'a eu aucune conséquence chez cette malade âgée.

Le liquide toxique en question a été analysé et on a démontré la présence de vératrine.

RESUME DE NOS OBSERVATIONS

Nous avons observé 11 cas d'intoxication au Centre Anti-Poisons de Lyon depuis 10 ans.

Les circonstances de l'intoxication ont été semblables pour tous les malades. Chaque fois, il s'agissait d'un accident par confusion entre l'ellébore blanc et la gentiane, dont les racines ont servi à la préparation domestique d'alcool apéritif ou de l'eau de vie. Les malades étaient tous des adultes et dans 4 cas, il s'agissait d'une intoxication collective. La dose de toxique ingéré a été difficile à préciser dans chaque cas, mais il ne s'agissait certainement pas de doses massives.

Le délai d'apparition des symptômes variait entre 1/2 heure et 3 heures. Les tableaux cliniques étaient chaque fois évocateurs de la nature de l'intoxication, avec syndrome digestif, syndrome cardiovasculaire avec hypotension plus ou moins grave, bradycardie dans certains cas, et deux malades ont présenté des anomalies à l'ECG.

Des signes cutanés, musculaires, des muqueuses ont été notés fréquemment. Aucun de nos malades n'a présenté de troubles respiratoires nets, ni de troubles neurologiques vrais.

Le traitement institué a surtout été l'Atropine à faible dose avec surveillance cardio-vasculaire. Un lavage gastrique a été fait dans 2 cas. 2 des malades ont nécessité des soins en Service de Réanimation.

L'évolution a été rapidement favorable pour tous les malades, avec guérison sans séquelles en 1 à 3 jours.

Pour 5 des malades, une identification de la vératrine dans le liquide absorbé a été pratiquée.

CHAPITRE VIII

DISCUSSION

Après l'étude des données classiques de l'intoxication par l'ellébore blanc et après l'étude de nos observations cliniques, il apparaît que :

- L'aspect étiologique s'est actuellement modifié. Les intoxications sont rares en France en raison de l'abandon thérapeutique de la plante. Les circonstances sont actuellement surtout accidentelles et on remarque la fréquence de confusion entre l'ellébore blanc et la gentiane, cause qui est retrouvée dans la totalité de nos observations.

- Les tableaux cliniques observés confirment les données classiques. Le diagnostic est facilement évoqué devant une symptomatologie bien caractéristique de cette intoxication.

On retrouve les vomissements précoces qui permettent une élimination spontanée d'une partie du toxique. Les vomissements surviennent quelque soit le mode d'absorption du toxique et ne sont pas uniquement liés à l'irritation locale du tube digestif. Ils expliquent les cas de guérison spontanée observés autrefois même après l'absorption de fortes doses de toxique. Il ne faut donc pas administrer d'antiémétiques et respecter les signes digestifs. Ils peuvent devenir nocifs s'ils persistent longtemps, entraînant des perturbations hydroélectrolytiques, et dans ces cas il faut rééquilibrer et réhydrater le malade.

Les paresthésies, les signes cutanés, les signes musculaires, crampes ou fasciculations sont sans gravité et cèdent assez rapidement, même en l'absence de traitement. L'action contracturante sur les fibres musculaires lisses des bronchioles entraîne une dyspnée contre laquelle il faut lutter mais la constriction bronchiolaire s'observe uniquement à des doses très importantes, et parmi nos observations elle n'a pas été notée.

.../...

Ce sont les symptômes cardiovasculaires qui font la gravité de l'intoxication et c'est pourquoi il faut insister sur la surveillance cardiovasculaire qui comprend une surveillance de la tension artérielle, du pouls et un enregistrement électrocardiographique.
La tension artérielle doit être surveillée de près car l'hypotension est un effet très fréquent provoqué par les alcaloïdes de l'ellébore blanc, et c'est cet effet qui surtout a été exploité en thérapeutique ces dernières années, en particulier aux Etats-Unis où la drogue est encore en usage. En France, l'ellébore blanc et la vératrine sont complètement abandonnés en usage thérapeutique, en raison de la marge de sécurité trop étroite. La dose utilisée dans le traitement de l'hypertension est proche de celle provoquant les vomissements ou des troubles du rythme.

La bradycardie sinusale est le trouble du rythme le plus fréquemment observé, parfois important et entrainant une baisse du débit cardiaque.

Des troubles de l'électrogénèse peuvent s'observer même en l'absence de modification clinique du pouls. Cela a été le cas pour une de nos malades qui présentait cliniquement une baisse tensionnelle à 70 mm Hg mais le pouls était régulier autour de 75/ mn. Un ECG a cependant décelé des troubles du rythme sous forme d'un rythme nodal et des troubles de la conduction interventriculaire. Il est donc important de faire un ECG de façon systématique.

Une hypertension artérielle avec tachycardie classiquement décrit après absorption d'une forte dose, n'a pas été observée.

- Le diagnostic de l'intoxication ne pose pas de grands problèmes d'une part par le tableau clinique assez caractéristique et d'autre part par la connaissance des circonstances de l'intoxication. Dans certains cas, on pourrait évoquer une intoxication alimentaire, parfois oxycarbonée, ou intoxication par une autre plante (Aconit, Colchique). Dans les cas douteux, une identification de vératrine est possible, notamment par chromatographie.
- Le traitement actuel est efficace et doit être instauré le plus rapidement possible. Le lavage gastrique est utile et nécessaire immédiatement après une absorption massive du toxique, mais ne s'impose pas lorsque les vomissements sont déjà abondants.../...

Le traitement actuel essentiel est l'administration de l'Atropine. Cette thérapeutique est la conséquence des études expérimentales avec mise en évidence du rôle joué par les nerfs vagues dans la symptomatologie essentielle : bradycardie et hypotension.

L'efficacité de l'Atropine en clinique a été confirmée chez nos malades où nous avons observé une rétrocession rapide des troubles du rythme et une remontée de la tension artérielle. L'Atropine agit sur la bradycardie sinusale et sur les troubles du rythme frustes décelés à l'ECG, comme l'a été le cas chez une malade ou l'ECG montrait un rythme nodal et des troubles de conduction interventriculaires. Ces troubles ont été jugulés en 1/4 d'heure après l'administration de l'Atropine. Son action sur la tension artérielle n'est pas suffisante dans tous les cas, et il faut traiter le collapsus de façon classique avec des solutions macromoléculaires et amines presseurs.

Les tonicardiaques majeurs sont contrindiqués en raison des troubles du rythme et n'améliorent pas le débit cardiaque dans ces cas.

Le traitement par sulfate de magnésie et le chlorure de calcuim préconisé par certains auteurs semble logique, d'après les études expérimentales portant sur les modifications ioniques, mais en clinique leur efficacité est peu connue, et ce traitement n'a pas été essayé chez nos malades en raison de l'évolution rapidement favorable après l'Atropine.

- L'évolution de l'intoxication par l'ellébore blanc est actuellement rapidement bénine, et le tableau clinique classique est estompé après la mise en oeuvre du traitement, et la guérison s'observe en 1 à 2 jours. On n'observe pas de séquelles, ni d'asthénie prolongé comme ce fut le cas autrefois.

- La notion de dose mortelle autrefois estimée de 60 à 80 mg de vératrine officinale ou 1,2 g de rhizome d'ellébore n'a plus la même significaiton en cas de traitement rapide en milieu hospitalier. Rappelons le cas d'une malade ayant absorbé dans un but sucidaire une cueillérée à thé de vératrine en poudre, qui a parfaitement guéri grâce à un traitement immédiat et intensif.

.../...

La dose absorbée est d'ailleurs le plus souvent difficile à évaluer.

Le pronostic de l'intoxication est actuellement très amélioré, même en cas de doses massives, grâce au traitement par l'Atropine et surveillance cardiovasculaire en milieu hospitalier, et on peut la considérer comme une intoxication relativement bénine.

C O N C L U S I O N S

Au terme de cette étude, il apparaît que :

1) L'intoxication par l' Ellébore blanc et son usage thérapeutique sont anciennement connus.

2) Le principe toxique est un mélange de plusieurs alcaloïdes communément appelé Vératrine.

3) L'intoxication est actuellement rare et surtout accidentelle, notamment par confusion entre l' Ellébore blanc et la Gentiane : 11 observations personnèlles dont 8 sujets hospitalisés.

4) Le tableau clinique est dominé par une symptomatologie digestive et cardiovasculaire avec bradycardie et hypotension.

5) La toxicité est essentiellement cardiovasculaire, la Vératrine agissant en grande partie par l'intermédiaire des nerfs pneumogastriques en déprimant le tonus orthosympathique.

6) Il n'existe pas d'antidote, mais le traitement spécifique est l' Atropine bloquant le réflexe vagal.

7) Grâce à l'efficacité de l' Atropine, contrôlée par une surveillance cardiovasculaire, l'évolution est habituellement bénigne et le pronostic est actuellement bon en milieu hospitalier.

Le Président de la Thèse :

L. ROCHE

Vu, le Directeur de l'U.E.R. Alexis-Carrel

Professeur C. GROS

VU et permis d'imprimer
LYON, le 10 DEC. 1971

Le Premier Vice-Président
de l'Université, Président du Comité
de Coordination Médicale,

R. TOURAINE

UNITE MEDICALE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE
ALEXIS CARREL
Rue G. Paradin
LYON

B I B L I O G R A P H I E

1 - ARENA J.M.
Poisoning. Chemistry, Symptoms, Treatment. (1963) p. 233

2 - BACQ, CHEYMOL, DALLEMAGNE, HAZARD, LA BARRE, REUSE, WELSCH.
Pharmacodynamie biochimique. (1961)

3 - BASTOS, KANANEN, YOUNG, MONFORTE, SUNSHINE.
Détection of basic organic drugs and their metabolites en urine.
Clinical Chemistry 16,931 (1970)

4 - BAUDRIT J., DELPOUX M., POIROT B.
La consommation des végétaux sauvages. Son intérêt, ses dangers.
SANDOZ éditions.

5 - BINNS W., JAMES, SHUPE, EVEREST
A congenital cyclopian-type malformation in Lambs induced by maternal ingestion of a range plant : Veratrum Californicum.
The American Journal of Veterinary research. Vol 24, n° 103 (1961) p. 1164

6 - BORISON H., FAIRBANKS V.
Mechanism of Veratrum induced emesis in the cat.
The Journal of Pharmacology and experimental therapeutics. Vol. 105 (1952) p. 3

7 - CLARK G.L., HAWLEY
The Encyclopedia of Chemistry
New-York (1957)

8 - COUSINIE H.
Contribution à l'étude du Vératrum Album et de la Vératrine.
Etude toxicologique et physiologique.
Thèse LYON (1912)

.../...

9 - CUTTING W.C.
Handbook of Pharmacology. The actions and use of drugs.
Veratrum alcaloïdes chemistry. New-York (1962) p. 222

10 - DEICHMANN W.M.B., GERARDE H.W.
Symptomatology and therapy of toxicological emergencies. (1964) p. 419

11 - DULOUR J.F.
Contribution à l'étude des intoxications alimentaires.
Thèse MARSEILLE (1970)

12 - DEROBERT L.
Intoxications et maladies professionnelles (collection médico-chirurgicale à révision annuelle) 1954

13 - DESMAREZ J.J.
Manuel de toxicologie clinique et médico-légale à l'usage du médecin practicie
PARIS (1968)

14 - DORMAL S., THOMAS G.
Répertoire toxicologique des pesticides.
(1960) p. 25

15 - EVREUX J.C., MOTIN J., ROCHE L., VINCENT V.
Précis de Toxicologie clinique. LYON 1968
Editions MASSON.

16 - DREISBACH H.R.
Handbook of poisoning.
CALIFORNIA (1969) p. 393

17 - FABRE R., TRUHAUT R., REGNIER M.T.
Traitement d'urgence des intoxications.
(1957) p. 373

.../...

18 - FABRE R., TRUHAUT R.
Précis de toxicologie. tome II (1965) p. 491

19 - FABRE R.
Leçons de toxicologie. Tome VIII Alcaloïdes (2è partie) (1944) p. 73

20 - FOURNIER P.
Le livre des plantes médicinales et vénéneuses de France.
PARIS (1948)

21 - GARNIER G., BEZANGER-BEAUQUESNE, DEBRAUX
Ressources médicinales de la flore française. Tome I
PARIS (1961) p. 218

22 - GAULTIER M., FOURNIER E., GERVAIS P.
Les intoxications aiguës : intoxications par les plantes, par les animaux
Synthèses cliniques n° 34
Supplément des monographies médicales et scientifiques n° 117
Août 1965 p. 36

23 - GLEASON, GOSSELIN, HODGE, SMITH
Clinical toxicology of commercial products. Acute poisoning.
(1969) p. 151

24 - GOLSE J.
Précis de matière médicale.
PARIS (1955)

25 - GOODMAN L.S., GILMANN A.
The pharmacological basis of therapeutics.
(1965)

26 - INNES I.R., KOSTERLITZ, KRAYER
Studies of V. Alcaloïdes XXIV
The inhibition by veratramine and veratrosine of the cardioaccelerator effect of electrical stimulation of the accelerator nerves.
The Journal of Pharmacology and Experimental therapeutics. Vol. 117
(1956) p. 327

.../...

27 - JARISCH A., RICHTER H.
Die Kreislauf wirkung des Veratrins.
Naunyn-Schmiedeberg's Archiv fur experimentelle pathologie und pharmacologie.
BERLIN (1939) Vol. 193 p. 347

28 - JARISCH A., RICHTER H.
Die afferenten Bahnen des Veratrins effektes in den Herznerven.
Naunyn-Schmiedeberg's Archiv fur Experimentelle pathologie und pharmacologie.
BERLIN (1939) Vol. 193 p. 355

29 - KAYE S.
Handbook of emergency toxicology. (1961) p. 256

30 - KINGSBURG J.
Phytotoxicology I. Major problems associated with poisonous plants.
Clinical Pharmacology and therapeutics.
(1969) Tome 10 p. 163

31 - KOHN-ABREST
Précis de toxicologie
PARIS (1955) p. 416

32 - KRAYER O., MOE G.K., MENDEZ R.
Studies on Veratrum alkaloïds
Protoveratrine : its comparative toxicity and its circulatory action.
The Journal of Pharmacology and experimental therpeutics.
BALTIMORE (1944) Vol. 82 p. 167

33 - KUPCHAN M.
Hypotensive veratrum Ester Alcaloïds.
Journal of Pharmaceutical Sciences April 1961 Vol. 50 n° 4 p. 273

34 - LEBEAU
Traité de pharmacie chimique
PARIS 1955-56 Tome IV Chimie organique p. 3344

.../...

35 - LECLERC H.
Précis de phytothérapie
PARIS (1927)

36 - LECLERC N.
Essai médico-légal sur l'empoisonnement.
STRASBOURG (1803)

37 - MEIER R., TRIPOD J., BRUNI C.
Zur Charakterisierung des Angriffs punktes des Veratrin alkaloïde an der glatten Musculatur.
Naunyn Schmiedeberg's archiv fur experimentelle pathologie und pharmacologie.
(1955) Vol. 226 p. 319

38 - THE MERCK INDEX
an encyclopedia of chimicals and drugs (1968) Merck and CO

39 - MEYLER M.D.
Side effects of drugs.
The excerpta medical foundation (1960) AMSTERDAM - LONDON - NEW-YORK p. 54

40 - MOESCHLIN S. M.D.
Poisoning. Diagnostic and treatment. (1965) p. 534

41 - MORAN, PERKINS, RICHARDSON
Veratridine blockade of the carotid sinus pressorreceptors.
The Journal of Pharmacology and experimental therapeutics.
(1954) VOl. 111 p.459

42 - MOREAU F.
Alcaloïdes et plantes alcaloïfères
PARIS (1964)

43 - National Clearinghouse for Poison Control Centers
DHEW-PHS third supplement 8/58 (29)

.../...

44 - PREVOST J. L.
Recherches expérimentales relatives à l'action de la Vératrine
Compte-rendu des séances à la Société de biologie PARIS (1866)

45 - RADELEFF R.D.
Veterinary toxicology
PHILADELPHIE (1964) p. 74

46 - ROQUES H.
Précis de botanique pharmaceutique Tome II PARIS

47 - ROSE L.
The extracardiac hypotension effect of Veratrum
the Journal of pharmacology and experimental therapeutics.
Vol. 117 (1956) p. 461

48 - RUBIN N., BUNKE J.
Bioessay of Veratrum Viride. Effect of Vergitryl on carotid sinus pressor refl
The Journal of pharmacology and experimental therapeutics.
Vol. 105 (1952) p. 409

49 - SHANES A.
The ultraviolet spectra and neurophysiological effects of Veratrine alcaloïds.
The Journal of pharmacological and experimental therapeutics.
Vol. 105 (1952) p. 216

50 - SIMONART
Pharmacodynamie et thérapeutique.
BRUXELLE (1967) p. 237

51 - SWISS E., MAISON G.
The site of cardiovascular action of Veratrum derivatives.
The Journal of pharmacology and experimental therapeutics.
Vol. 105 (1952) p. 87

.../...

52 - TANAKA K.
Studies on Veratrum alkaloïds XX. Action of Veratrum alkaloïds upon the centra
nervous system of mice.
The Journal of pharmacology and experimental therapeutics.
Vol. 113 (1955) p. 89

53 - TARDIEU A.
Etude médico-légale et clinique sur l'empoisonnement
PARIS (1875) p. 323

54 - THIENES C.H., HARLEY T.J.
Clinical toxicology
PHILADELPHIA (1955)

55 - VALLET G.
Les intoxications en milieu rural
Institut National de Médecine Agricole.

56 - WANG S.C., NGAI S.H., GROSSMANN R.
Mechanism of vasomotor action of Veratrum alkaloïds. Extravagal sites of action of Veriloïd, protoveratrine, germitrine, neogermitrine, germerine, veritridine, et veratramine.
The Journal of pharmacology and experimental therapeutics.
Vol. 113 (1955) p. 100

T A B L E S D E S M A T I E R E S

Page

- INTRODUCTION

CHAPITRE I : Historique..... 1

CHAPITRE II : Description botanique..... 4

" III : Etude chimique..... 8

" IV : Physiopathologie-pharmacologie..... 18

" V : Etude clinique..... 27

" VI : Observations d'intoxication par l'ellébore blanc relevées dans la littérature..... 33

" VII : Les observations du Centre Anti-Poisons de LYON..... 43

VIII : Discussion..... 57

- CONCLUSION 61

- BIBLIOGRAPHIE..... 62

TABLES DES MATIERES

	Pages
- INTRODUCTION	
CHAPITRE I : Historique	1
CHAPITRE II : Description botanique	4
" III : Etude chimique	8
" IV : Physiopathologie-pharmacologie	19
" V : Etude clinique	27
" VI : Observations d'intoxication par l'aliéhore Blanc relevées dans la littérature	39
" VII : Les observations du Centre Anti-Poisons de LYON	43
VIII : Discussion	57
- CONCLUSION	61
- BIBLIOGRAPHIE	62